

Wm Professor Vanzetti
con omologia

Istituto Anatomico dell'Università di Torino
diretta dal Prof. ROMEO FUSARI

Dott. A. C. BRUNI, settore

A

Stato attuale della dottrina dell'istogenesi
delle fibre connettive ed elastiche

605

Estratto da *Ophthalmologica* - Vol. I, Fasc. II, 1909.



TORINO
CARLO CLAUSEN (HANS RINCK Succ.)
Libraio delle LL. MM. il Re e la Regina

1909.

Ai Colleghi!

« **Ophthalmologica** » si propone di raccogliere e conservare nel nostro idioma, insieme agli altri periodici confratelli, quanto più è possibile della produzione scientifica italiana nel campo della Oftalmologia. Vuole perciò essere un *Archivio puramente scientifico*, composto di soli lavori originali insieme a qualche rivista sintetica su argomenti di speciale ed attuale interesse.

La Scienza italiana, anche in questa particolare branca, ha conquistato un posto degnissimo e la feconda attività dei Maestri e dei giovani oftalmologi oggi è tale da affidare interamente sulla utilità del sorgere di questo nuovo periodico.

L'iniziativa nostra, sotto l'egida dell'illustre Prof. Raymond, ha trovato piena corrispondenza nel buon volere dell'editore Hans Rinek; siamo del pari sicuri che anche i Colleghi italiani vorranno unirsi a noi affinché l'opera possa rispondere pienamente ed in tutto al suo scopo.

La Redazione.

Norme generali per i collaboratori

Sono Collaboratori dell'*Archivio* tutti i cultori dell'Oftalmologia in Italia e quanti, delle scienze affini, toccano argomenti riguardanti i nostri speciali studi.

I lavori, ed in genere tutto ciò che interessa la Redazione dell'*Archivio*, devono essere indirizzati al Dr. **Orlando Pes**, via **S. Dalmazzo, 6, Torino**.

Nei manoscritti è necessario indicare i punti i quali devono essere composti con carattere diverso. Le correzioni non tipografiche, i raccorciamenti e le tavole sono a carico degli Autori. Questi hanno diritto a N. 100 estratti gratuiti e possono richiederne un numero maggiore previo accordo coll'amministrazione, su equa tariffa.

Per i lavori litografici e le fotoincisioni l'amministrazione ha accordi speciali con alcune ditte per un trattamento di favore a vantaggio dei Collaboratori.

Istituto Anatomico dell'Università di Torino
diretto dal Prof. Romeo Fusari

Dottor A. C. BRUNI, settore

Stato attuale della dottrina dell'istogenesi delle fibre connettive ed elastiche

* Von dem grundlegenden Werke Theodor Schwann's an bis in die jüngste Gegenwart... die Frage blieb dieselbe: Sind die elastischen Fasern intra-oder extracellulären Ursprunges?

P. Röthig: *Ergebnisse der Anat. und Entwickl.* Bd. XVII: 1907, p. 303; 1909.

Settant'anni di studio non sono bastati perchè sull'importante questione dell'origine prima delle fibre connettive ed elastiche fosse pronunciata l'ultima parola. Nel 1839 Th. Schwann proclamava l'origine cellulare di esse, mentre nel 1841 Henle ne sosteneva l'origine indipendente dalla cellula, nella sostanza fondamentale.

Nel 1907 Golowinski confermava, salvo i particolari, l'opinione di Schwann in modo che parve esauriente, e quest'anno stesso (1909) Merkel ritornava in campo con un magistrale lavoro a sostenere quella di Henle. Röthig nel suo asserto ha ragione non soltanto per le fibre elastiche, ma ancora per quelle connettive; la questione è sempre la stessa: sono di origine intra o extra cellulare?

Se volessimo però negare che un progresso ci sia stato saremmo in errore. Non si è trovata una risposta categorica al vecchio quesito, ma il quesito stesso ha perduto, o almeno va grado grado perdendo gran parte della sua importanza. Ai tempi di Henle la barriera che separava le due differenti

vedute pareva insormontabile per il valore fondamentale diverso attribuito alle cellule da una parte, alla sostanza intercellulare dall'altra; oggi invece si tende vieppiù ad abbassare la barriera, riconoscendo nelle sostanze intercellulari non solo le proprietà vitali, ma anche, da molti, una diretta dipendenza genetica dalle cellule.

Volendo perciò ripassare in rapida rassegna i settant'anni di storia dell'argomento, che ci occupa, si dovrà fermare l'attenzione specialmente sui lavori, che riguardano il valore da attribuirsi alle sostanze intercellulari; in essi si vede il cammino che realmente si è fatto.

Nel corso della trattazione seguirò il seguente ordine: dato dapprima uno sguardo generale all'opera degli AA. meno recenti (1839-1891) venendo fino a Flemming, che per l'importanza delle osservazioni e per il seguito, che ha avuto tra i ricercatori, si può considerare come l'iniziatore del periodo moderno; si accenneranno in un secondo capitolo i lavori antichi e recenti, che si occupano del valore da attribuirsi alle sostanze intercellulari. Nel terzo dirò dei risultati delle recenti ricerche sulla istogenesi delle fibre connettive ed elastiche da Flemming ad oggi (1891-1909). Poi, accennato nel quarto al modo con cui i vari AA. ritengono che avvenga l'accrescimento delle fibre formate, e dimostrato nel quinto fino a che punto possano avvicinarsi i processi di formazione dei due generi di fibre, connettive ed elastiche, esporrò nel sesto alcune considerazioni critiche traendo quelle conclusioni che mi parrà di poter ricavare dalla obbiettiva esposizione fatta nei capitoli precedenti.

Non verrà disgiunto lo studio dello sviluppo delle fibre connettive, da quello dello sviluppo delle fibre elastiche: 1° perchè tali studi procedettero sempre di pari passo, 2° perchè, come vedremo, non v'ha alcuna fondamentale differenza nel modo di formazione dei due generi di elementi.

Nel dire delle ricerche tanto antiche quanto recenti sull'istogenesi delle fibre mi atterrò all'ordine cronologico, stabilendo però a seconda delle diverse vedute degli AA. dei gruppi che riassumo in questo schema:

- 1° origine intracellulare
- α) da tutto il protoplasma;
 - β) dai prolungamenti protoplasmatici;
 - γ) dalla parte periferica della cellula;
 - δ) dal protoplasma e dal nucleo;
 - ε) dal solo nucleo;
 - ξ) dall'esoplasma;

2° origine intercellulare.

Tutti i lavori degli AA. antichi e dei recenti possono entrare in uno di questi gruppi, in quello che riguarda l'origine dall'esoplasma (ξ) rientrano solo i più vicini a noi, perchè da poco tempo soltanto l'espressione *esoplasma* fu introdotta nell'istologia.

Naturalmente di tutti gli AA. non potrò dire, sia per la brevità necessaria, sia per le inevitabili omissioni. Le lacune potranno essere facilmente colmate leggendo alcune delle ottime riviste che già esistono sull'argomento, anche assai recenti. Basti tra esse ricordare quella di Flemming nello *Handbuch des vergl. und experim. Entwicklungslehre* di O. Hertwig e quelle recentissime di v. Korff e di Röthig comparse quest'anno negli *Ergebnisse der Anat. und Entwickl.* Bd. XVII. Dirò anzi che di queste rassegne appunto io mi sono specialmente servito per la compilazione del primo capitolo, che riguarda la storia retrospettiva dell'argomento.

1. Antiche vedute sull'istogenesi delle fibre collagene ed elastiche (1839-1891).

a) Origine intracellulare.

Questa teoria, che cronologicamente sorse prima di quella intercellulare, riconosce il suo fondatore in quegli che fu anche il fondatore dell'istologia: Teodoro Schwann. Essa pone l'origine delle fibre connettive (o collagene, poichè così si possono chiamare le fibre connettive, se si ha riguardo alle proprietà chimiche anzichè a quelle funzionali) ed elastiche nell'interno della cellula per diretta trasformazione o per attività del protoplasma cellulare, o, eventualmente (fibre elastiche) anche del nucleo.

Vediamo le opinioni degli AA. che seguirono questa teoria, raggruppando le secondo lo schema proposto:

α) Origine da tutto il protoplasma cellulare. Nel 1839 Schwann vide le fibre connettive ed elastiche originarsi costantemente da cellule. Diede anzi il nome di *Faserzellen* a quelle il cui corpo cellulare sfibrillandosi darebbe origine a un fascio di fibrille connettive. Per le fibre elastiche, studiate nell'aorta di embrioni di pollo e nel leg. della nuca di feti di pecora vide talvolta il corpo cellulare continuarsi direttamente in una fibra elastica. Le cellule generatrici di fibre sarebbero a loro volta un prodotto di trasformazione di cellule rotonde, piccole, originatesi nel primitivo *blastema* (vedasi capitolo 2°: α). Hassal (1849) confermò questi dati per le fibre elastiche.

Nel 1851 Donders emise l'opinione che le cellule, o meglio i corpuscoli connettivi fossero cavi, e coi loro prolungamenti costituissero un sistema di canalini, che diventando poi solidi, e trasformando la loro membrana dessero luogo alle fibre elastiche. Questo complesso modo di origine delle fibre elastiche fu confermato l'anno successivo da R. Virchow (1852) e poi da Wittich (1856), che si sforzò di dimostrare l'esistenza dei canalini nei corpuscoli connettivi.

Anche M. Schultze, di cui dovremo parlare a proposito del modo di considerare la sostanza fondamentale, ritenne la cellula generatrice di fibrille, e così seguì pure l'opinione antica di Schwann il Robin (1864).

Ercolani (1866) dimostrò che i fasci fibrosi dei tendini sono prodotti delle cellule, che giacciono nella parte centrale di essi.

Nel 1872 comparve il notissimo lavoro di Boll al quale se ne riattaccano molti recenti. In esso l'A. sostiene la produzione di fibrille connettive per potere formativo del protoplasma e specialmente dei prolungamenti cellulari e dimostra come diverse cellule possano concorrere alla formazione di una fibra. Prodotte le fibre e giunte a un certo periodo del loro sviluppo le cellule si fanno granulose e muoiono. Così restano soltanto più le fibre nella sostanza intercellulare, e fra di esse, come residuo, dei granuli che in seguito scompaiono.

Analogamente Deutschmann nell'anno successivo (1873) ammise che per attività formativa del protoplasma si formassero le fibre elastiche. Studiò la cartilagine aritenoide, e vide prima nella capsula e poi in tutta la cellula cartilaginea formarsi dei granuli, che, disponendosi in striscie, davano origine alle fibre elastiche.

β) *Origine dai prolungamenti cellulari.* Valentin nel 1841 emise per primo l'opinione che ogni fibra connettiva derivi da un prolungamento cellulare. Ordoñez (1866) sostenne che i corpi fibroplastici fusiformi, collegati fra di loro, danno luogo per mezzo dei loro prolungamenti, che si sfibrillano, a fasci di fibre connettive, mentre i nuclei scompaiono. I prolungamenti di altri corpuscoli stellati (cellule plasmatiche, corpuscoli connettivi) darebbero origine alle fibre elastiche. Obersteiner (1867), studiando i tendini, venne all'identica conclusione di Valentin, che ogni fibra connettiva derivi da un prolungamento cellulare, e così Kusnetzoff (1867) studiando la cute.

γ) *Origine dalla parte periferica della cellula.* Quest'opinione fu dapprima seguita per le sole fibre elastiche, poi anche per le connettive. R. Virchow nel 1871 ammise che le fibre elastiche provenissero da addensamento e trasformazione chimica della parete cellulare, mentre per le membrane elastiche sosteneva l'origine extracellulare.

Nello stesso anno Boll descrisse nella parte periferica delle cellule dei tendini della coda di embrioni di vertebrati delle striscie fatte di piccoli cumuli di granuli lucenti, dirette nel senso del maggior asse delle cellule. A questi cumuli diede il nome di *striscie elastiche*. Il reperto fu confermato in seguito, molti AA. però dissentono nell'interpretazione di esso. O. Hertwig (1873) nelle cartilagini auricolari di embrioni umani e bovini trovò delle cellule elastogene disposte in file perpendicolari alla superficie della cartilagine, e alla superficie di tali cellule vide sorgere le fibre elastiche, direttamente sotto un aspetto fibrillare, sebbene estremamente sottili e reagenti già come quelle mature. Concluse quindi che la sostanza elastica è un prodotto dell'attività cellulare.

Gerlach (1878) avendo visto sorgere da pezzi staccati di

protoplasma cellulare le fibre elastiche che apparentemente sorgono nella sostanza fondamentale, ritenne che esse si originino alla superficie della cellula, tanto sottili da riuscire difficile il metterle in evidenza, e poi dalla cellula si staccano.

Nel 1889 Lwoff, studiando lo sviluppo delle fibre collagene specialmente nei tendini e anche nel grande epiploon e nel funicolo ombelicale, credette di poter dimostrare la produzione delle fibre stesse alla periferia del corpo cellulare. Nei tendini, studiati anche per dilacerazione, vide delle cellule fusate con nuclei allungati presentarne delle striature nel senso della lunghezza della cellula: in stadii più avanzati vide le fibrille staccarsi dalle cellule come sfilacciandosi.

δ) *Origine dal protoplasma e dal nucleo.* La partecipazione del nucleo alla formazione delle fibre fu ammessa, soltanto per le elastiche, da pochi AA. Pare che, sebbene confusamente, abbia accennato ad un simile fatto A. v. Kölliker nel 1852, prima cioè di schierarsi in favore della teoria extracellulare. Ageno (1884) ritiene che le fibre elastiche provengano dall'intera cellula. Esse allo stato definitivo consterebbero di una parte periferica di sostanza elastica, e di una interna formata di granuli (*granuli elastici*) che sono il residuo del protoplasma e del nucleo. Ammisero in modo esplicito la partecipazione del nucleo Soudakewitsch (1882), Kuskow (1887), che studiò le cartilagini auricolari, l'aritenoidale e il legamento della nuca, e tra gli italiani il Pansini (1887 e 1891), che vide la formazione delle fibre elastiche iniziarsi nel protoplasma e completarsi nel nucleo di elementi cellulari che prima si erano allungati e riuniti fra di loro.

Un numero anche minore di AA., e per le sole fibre elastiche ammise la

ε) *Origine dal solo nucleo.* Ricordiamo Henle, il quale prima di fondare la teoria dell'origine extracellulare descrisse come *Kernfasern* certe fibre elastiche che circondano a rete le fibre contrattili, ammettendo che esse avessero origine dal nucleo, ed Heller (1887-1892) che nel *lig. nuchae* e nella cartilagine aritenoidale avrebbe visto le fibre elastiche originarsi da un prolungamento del nucleo, che attraverserebbe il

mantello protoplasmatico, senza che quest'ultimo partecipi in modo apprezzabile alla formazione delle fibre.

b) *Origine intercellulare.*

La teoria secondo cui le fibre connettive ed elastiche avrebbero già il loro inizio nella stessa sostanza intercellulare, nella quale in definitiva vengono poi sempre a trovarsi, riconosce in Henle il suo fondatore, e, sorta due anni dopo quella intracellulare, trovò subito largo seguito, ed ebbe ancora degli autorevoli sostenitori anche dopo il lavoro di Boll, che parve per un momento dovesse abbatterla.

Henle (1841) studiando sui tendini venne alla conclusione che le fibrille connettive si formino per differenziazione fibrillare di una sostanza fondamentale prima omogenea, differenziazione che avverrebbe vicino alle cellule, ma indipendentemente da esse. In modo analogo sorgerebbero le fibre elastiche. Kilian (1849), Bruch (1853) ed altri lo seguirono.

Nel 1855 si dichiarò per questa opinione A. v. Kölliker, che prima era stato un sostenitore della teoria cellulare di Schwann.

Studiando lo sviluppo delle fibre e delle lamine elastiche nelle meduse e nei vertebrati, Leydig (1857) le vide formarsi per addensamento in tratti reticolari della sostanza fondamentale, e Baur (1858) confermò tale veduta. Müller completando nel 1860 gli studi già iniziati nel 1847 dimostrò che nelle cartilagini elastiche le fibre elastiche formerebbero una seconda capsula intorno a quella cartilaginea: capsula cartilaginea e capsula elastica avrebbero nella sostanza fondamentale la loro prima origine, come nella sostanza fondamentale amorfa sorgerebbero le prime fibre elastiche di grossezza appena visibile del *lig. nuchae*, Bizzozzero (1866-1871) vide sorgere in una sostanza gelatinosa intercellulare le fibre connettive. Weismann (1861) ritenne che le fibre elastiche del tessuto gelatinoso risultassero da un addensamento della sostanza fondamentale e Rabl - Rückhard (1863) dimostrò che vi sorgono subito come fibre, non sotto forma di granuli. Virchow (1871) invece ammise che solo le lamine elastiche trovino origine nella sostanza fondamentale, non le fibre.

Importantissimo è il capitolo che Rollet (1871) scrisse per il trattato di Stricker. Vide sempre le fibrille connettive in una sostanza omogenea, che sta fra le cellule e proviene da una metamorfosi del protoplasma cellulare. Questa sostanza viene perforata da spazi a margini lisci, che col loro confluire portano alla trasformazione fibrillare. Gli studii furono condotti sulle sierose embrionali. L'A. dichiara di non aver mai osservato l'origine diretta delle fibre dalla cellula, teoricamente però l'ammette nel senso indicato da Schwann.

Parteggiarono per la teoria di Henle nel 1871 Rathke, nel 1874 v. Brunn e Frey.

Nel 1875 Ranvier studiando il punto di inserzione del tendine d'Achille al calcagno in cavie neonate si fece il convincimento che le fibre connettive sorgessero nella sostanza fondamentale ialina della cartilagine.

Kollmann nel 1876 in vero (secondo Flemming) più per speculazioni teoriche che per prova di fatti, sebbene abbia studiato lo sviluppo delle fibre elastiche nel tessuto gelatinoso, accetta la teoria estracellulare ammettendo nella sostanza fondamentale un'attività formativa pari a quella della cellula.

Schwalbe (1877) non essendo riuscito a vedere l'origine delle fibre elastiche dalle cellule suppose tuttavia uno stretto rapporto tra cellula e fibra, ammettendo come l'origine avvenga bensì nella sostanza intercellulare, ma vicino alla cellula, e in certo qual modo sotto l'influenza di essa.

Ognew (1885) studiò il grande epiploon in embrioni di pecora. Tra le cellule dapprima rotonde, poi stellate con prolungamenti che terminano liberi vide prima aumentare la sostanza intercellulare, poi questa farsi striata in modo confuso, e infine apparire le fibre in numero scarso in principio poi così abbondanti da allontanare le cellule.

Heller (1887), mentre aveva visto l'origine delle fibre elastiche dal nucleo nella cartilagine aritenoide e nel legamento della nuca, per le cartilagini auricolari sostiene l'origine delle fibre elastiche nella sostanza fondamentale.

2. La sostanza fondamentale.

Prima di passare in rassegna i più recenti studii sulla istogenesi delle fibre connettive ed elastiche è opportuno vedere come gradatamente andò modificandosi il modo di considerare le sostanze fondamentali, e per quali osservazioni e considerazioni si potè venire all'opinione, oggi universalmente accettata, che anche queste sostanze, le quali pur formano una parte quantitativamente considerevole degli organismi animali, godano non meno che le cellule di proprietà vitali.

Ho già fatto notare l'importanza di questa scoperta per l'argomento che ci interessa, segnando essa appunto il cammino progressivo che dall'epoca di Schwann ed Henle ad oggi si è compiuto, sebbene apparentemente la questione rimanga ancora nei termini d'allora.

Per *sostanza fondamentale* in generale si intende quella sostanza che sta tra le cellule dei tessuti connettivi e caratterizza questi tessuti. Essa consta di una parte omogenea, amorfa che contiene un'altra parte a struttura fibrillare; la sua consistenza può variare, essendo mucosa nel tessuto connettivo propriamente detto, più consistente, elastica, abbastanza pieghevole, facilmente sezionabile anche a fresco nel tessuto cartilagineo, calcificata nel tessuto osseo.

Riguardo alla sua origine prima, noi troviamo succedersi dai tempi andati ad oggi tre principali teorie: quella del *blastema*, quella della *secrezione*, e recentissima quella dell'*esoplasma*. A quest'ultima che differisce dalle altre, poichè fa dipendere direttamente la sostanza fondamentale dalla cellula, considerandola come una parte integrante della cellula stessa, si giunse per gradi; possiamo per comodità di esposizione riassumere questo periodo preparatorio sotto il titolo di *teoria della compartecipazione cellulare*.

a) Teoria del « blastema ».

È la più antica, poichè la si deve far risalire a Schwann (1839). Secondo questa teoria i tessuti connettivi si formerebbero perchè anzitutto avviene da parte dei vasi la depo-

sizione di una linfa plastica (*blastema, citoblastema*) amorfa, liquida, trasparente, chimicamente assai vicina all'albumina. Poi la linfa plastica creerebbe le cellule, cominciando dai nuclei (*nuclei embrioplastici*), ciascuno dei quali sorgerebbe come una granulazione molecolare che poi si ingrossa, si allunga, si moltiplica. Si formerebbe attorno ad ogni nucleo allungato una massa semitrasparente, con un prolungamento a ciascuna delle due estremità e così resterebbe costituito un corpo fusiforme (*corpo fibroplastico*), che a sua volta, secondo i seguaci della teoria del blastema, produrrebbe gli elementi fibrillari. Robin nel 1864, Ordóñez nel 1866 mostrarono di aderire pienamente a questa opinione, secondo la quale non già la cellula genererebbe le sostanza fondamentale, ma viceversa la sostanza fondamentale genererebbe la cellula. Bisogna anche aggiungere che Ordóñez avanza dei dubbi sulla natura cellulare dei corpi fibroplastici, poichè non vi trova tutti i requisiti morfologici che, secondo le vedute di allora, avrebbero caratterizzata la cellula.

Stricker nel 1872 pensava ancora che la sostanza fondamentale non fosse una dipendenza delle cellule, ma provenisse dal di fuori, in mezzo alle cellule, pei vasi sanguigni e linfatici.

b) Teoria della « secrezione ».

Henle (1841) fondò questa teoria insieme a quella dell'origine extracellulare delle fibre connettive, ammettendo che la sostanza fondamentale, in cui appunto le fibre si sviluppano fosse un prodotto di *secrezione paragonabile a quello di una ghiandola*.

Fino a un certo punto pare accostarsi a questa opinione R. Virchow (1858), che ritenne la sostanza fondamentale come un prodotto della cellula che non ha vita propria, ma che può tuttavia nutrirsi e per così dire torre a prestito dalla cellula la sua vitalità. Alla cellula riservò il potere di assimilazione ed intorno ad essa schematizzò un territorio di sostanza fondamentale soggetto, cosicchè, nella concezione di Virchow, la sostanza fondamentale è divisa in tanti distretti dipendenti ciascuno da una cellula. Heidenhain (1907)

ritiene errato questo concetto, poichè la vita è un qualche cosa di attivo e di insito negli esseri vivi, tale da non poter esser tolto a prestito dall'ambiente in modo passivo.

Anche prima di *Virchow*, ma specialmente dopo, pochissimi AA. negarono alla sostanza fondamentale o almeno alle parti formate di esse (fibrille) le proprietà vitali: ricorderò il *Weigert* (1896) che ritenne morta la sostanza fondamentale, perchè essa è composta di albuminoidi e non di albumina, e perchè dopo la morte ha la proprietà di conservarsi assai più a lungo che la sostanza componente le cellule; però *Flemming* ha fatto notare quanto siano insufficienti queste ragioni per venire a una conclusione di tanta importanza.

Anche tra AA. recentissimi la teoria della secrezione trovò qualche appoggio; così la sostenne *v. Ebner* (1897, 1906) e specialmente *Merkel* (1909). Nel suo recentissimo lavoro quest'ultimo A. sostiene che tutti i tessuti connettivi si originano da un sincizio di cellule mesenchimali, il quale secerne una sostanza gelatinosa amorfa, che riempie gli spazi tra le cellule e può anche estendersi più o meno sopra le cellule stesse. In questa sostanza sorgerebbero appunto le fibre collagene ed elastiche. La secrezione avverrebbe come in una ghiandola, però tra il secreto di una ghiandola e questa, dice l'A., v'ha una differenza profondissima, poichè un secretoghiandolare va espulso, questo invece resta in unione col complesso del corpo e può ancora esercitare delle funzioni molto importanti. La ragione per cui si dichiara favorevole alla teoria della secrezione e non a quella dell'esoplasma dipende da che egli vide sempre nei suoi preparati un passaggio molto netto tra cellula e sostanza fondamentale, non il graduale e indefinito passaggio da endoplasma a ectoplasma, da ectoplasma a sostanza fondamentale, quale fu sostenuto ad esempio da *Hansen*. Anche *Korff* (1909) contemporaneamente a *Merkel* rileva come in tutti i connettivi ben colorati le cellule si possono vedere ben delimitate verso la sostanza fondamentale.

c) *Teoria della « compartecipazione cellulare ».*

Possiamo considerare come seguaci di questa teoria quegli AA. che, per ciò che riguarda il tessuto connettivo propria-

mente detto, dànno la massima importanza alle fibre come costituenti della sostanza fondamentale e ne trascurano la parte amorfa, secondo il concetto chiaramente espresso da Studnicka e da Korff (1909). Secondo quest'ultimo il primo abbozzo del connettivo sarebbe dato da una sostanza intercellulare liquida, amorfa, che non ha alcuna importanza e ne acquista solo più tardi, quando vi passano le fibre prodottesi nelle cellule, poichè prende allora la funzione di sostanza cementante. Una tale opinione implica naturalmente che si ammetta l'origine intracellulare delle fibre, e la troviamo abbozzata già in Flemming (1901).

Tanto Flemming quanto Korff ammettono che la sostanza fondamentale sia vivente, poichè ritengono viventi le fibre che ne sono il principale costituente.

Questo però si riferisce alla sostanza fondamentale del tessuto connettivo maturo.

Maggiore interesse ha invece per noi vedere ciò che riguarda la primitiva sostanza fondamentale, quella cioè che si troverebbe fra le cellule prima della comparsa degli elementi fibrillari. E siccome oggi si può ritenere dimostrato che la prima origine della sostanza fondamentale è, se non uguale almeno perfettamente corrispondente per tutti i tessuti connettivi in largo senso (connettivo propriamente detto, cartilagine, osso, tessuto del dente), così in questo paragrafo e nel successivo terremo conto anche di alcuni lavori sulla cartilagine, che pel nostro argomento ci paiono importanti.

Già Schwann (1839) per la cartilagine ammetteva una compartecipazione della cellula alla formazione della sostanza fondamentale. In qualche caso anzi la sostanza fondamentale della cartilagine, secondo questo A., sarebbe dovuta all'ispessirsi e al fondersi insieme delle pareti cellulari. Negli altri casi la sostanza fondamentale cartilaginea si produrrebbe pel sopravvenire fra le cellule di una grande quantità di sostanza intercellulare, e pel fondersi con questa delle pareti cellulari poco o nulla modificate.

Reichert (1845) (noto per aver negato nel tessuto connettivo propriamente detto la reale esistenza di fibrille, che ritiene un'apparenza dovuta alla proprietà della sostanza

fondamentale di disporsi in pieghe) ammette la partecipazione delle cellule a formare questa sostanza fondamentale. Infatti, secondo tale A. la primitiva sostanza gelatinosa intercellulare aumenterebbe la sua consistenza e si modificerebbe per la graduale fusione con essa della sostanza propria delle cellule connettive. Così il connettivo maturo verrebbe ad essere una sostanza omogenea, di ugual rifrangenza, contenente pochi rudimenti dei nuclei e delle cellule.

A. v. K ö l l i k e r nella sesta edizione del suo *Handbuch der Gewebelehre* (1889) dice che la sostanza fondamentale della cartilagine è costituita da un liquido nutritizio, che imbeve tutti i tessuti embrionali, che però essa si forma anche senza dubbio per una certa cooperazione delle cellule cartilaginee.

Nel 1899 S p u l e r descrivendo la formazione della cartilagine parla di un sincizio di cellule mesenchimali nelle cui maglie si distingue la sostanza fondamentale: poi la parte periferica dei primitivi corpi cellulari si distacca dal rimanente, e resta a far parte della sostanza fondamentale, mentre si formano le cavità cellulari.

d) *Teoria dell'« esoplasma ».*

Come seguaci di questa teoria, che indichiamo con una denominazione affatto moderna — di moda, per dirla con v. K o r f f — si possono indicare molti ricercatori dei tempi remoti dell'istologia. Poichè, se solo nel 1886 R e n a u t introdusse nella citologia la parola *esoplasma* ed essa soltanto dal 1899 in poi, specialmente per opera di H a n s e n, fu largamente adoperata, vediamo tuttavia da una parte che il concetto risale molto in addietro, e dall'altra che la parola stessa è da molti ritenuta o inutile o anche dannosa, per la confusione che può recare (Ved. paragrafo: e). Noi la usiamo qui perchè ci pare esprima brevemente il concetto che la sostanza fondamentale deve essere considerata come una dipendenza diretta del protoplasma cellulare.

M. S c h u l t z e nel 1861 ripeteva l'opinione già espressa nel 1859 che la massima parte delle sostanze fondamentali non si devono considerare nè come blastema primitivo, nè come

prodotti di secrezione, ma come *sostanza cellulare trasformata*, cioè come protoplasma.

Questa stessa opinione esponeva Ercolani nel 1866 paragonando i fasci fibrosi dei tendini alla sostanza fondamentale della cartilagine. Questi fasci fibrosi, in cui l'A. riteneva assai tardiva ed artificiale la fibrillazione, prodotti dalla cellula, avrebbero man mano sostituito il *blastema*, inteso semplicemente come il terreno in cui le cellule, derivate da cellule preesistenti, si moltiplicano ed esplicano la loro attività formativa.

Vero precursore della teoria dell'*esoplasma* si deve considerare Rollet (1871), che, sostenitore dell'origine intercellulare delle fibre collagene, le faceva sorgere in un prodotto di metamorfosi del protoplasma delle cellule.

Pare che veda un rapporto tra cellula e sostanza fondamentale anche Boll (1872) quando dice che il primo abbozzo del connettivo è dato da cellule embrionali senza pareti, riunite per mescolanza.

Anche Deutschmann (1873) considera la sostanza fondamentale della cartilagine ialina come una formazione protoplasmatica derivante dalle cellule.

Specialmente negli ultimi dieci o dodici anni questi studi presero grande sviluppo e riuscirono a fare accettare perfino da coloro che non abbracciarono la teoria dell'*esoplasma* (v. Ebner, Merkel, v. Korff), il principio importantissimo della vitalità delle sostanze intercellulari.

Ricorderò la serie dei lavori di Schaffer (1896-1901) sullo sviluppo della cartilagine dei vertebrati inferiori. Egli stabilì come il primo abbozzo del tessuto è dato da un sincizio. Appaiono poi dei limiti cellulari per una trasformazione diretta del protoplasma sinciziale (addensamento), che dà luogo alla sostanza fondamentale procondrale. Questa, cambiando la sua reazione microchimica, forma la vera sostanza protocondrale, che ha la proprietà di crescere per intussuscezione. Alcuni individui cellulari possono trasformarsi completamente in sostanza fondamentale.

Accanto ai lavori di Schaffer vanno ricordati quelli sull'identico argomento di Studnicka (1897-1903), che pure

dimostrano come la cartilagine si formi da un sincizio di cellule mesenchimali, in cui la parte di protoplasma che circonda il nucleo si differenzia in *endoplasma*, mentre il rimanente costituisce la sostanza fondamentale ed ha valore di *esoplasma*. L'A. non nega però che possa esistere un vero processo di secrezione per la formazione della sostanza fondamentale in casi specialissimi, quali l'assimilazione degli strati interni del pericondrio (come già aveva detto Schaffer) o l'inclusione della guaina fibrosa della corda dei Dipnoi e dei Selaci.

Anche Loisel nel 1897, studiando, sotto la guida del Retterer, lo sviluppo dei legamenti elastici vide che le sostanze fondamentali sono formate direttamente dalle cellule; che dapprima costituiscono dei plasmodii; poi per speciali elaborazioni che avvengono in determinati punti del plasmodio si costituiscono le cellule e la sostanza fondamentale. Anche l'accrescimento della sostanza fondamentale così formata dipenderebbe dalla cellula per il passaggio da essa alla sostanza fondamentale dei pezzi staccati di protoplasma.

Hansen (1899) è l'A., cui maggiormente si deve la diffusione della parola (*ecto-* o *esoplasma*). Egli non considera come punto di partenza dei tessuti connettivi un sincizio in cui successivamente si differenziano cellule (*endoplasma*) e sostanza fondamentale (*ectoplasma*), ma partendo dalla cellula ammette che essa si modifichi alla sua parte periferica in *ectoplasma*, che sarebbe una zona di passaggio tra la cellula e la sostanza fondamentale, mal delimitata verso ciascuna di queste due formazioni. La cartilagine verrebbe ad essere un sincizio con *ectoplasma* comune.

Waldeyer (1900) dichiara che tutte le sostanze fondamentali dipendono da *metamorfosi* del protoplasma.

Mall (1901-02) applica a tutti i connettivi il concetto espresso da Studnicka per la cartilagine, considera infatti come punto di partenza un sincizio in cui la parte di protoplasma circondante direttamente il nucleo acquista un aspetto granuloso e diventa *endoplasma*, il resto, che si differenzia in una rete fibrillare è l'*esoplasma*.

Retterer (1900-1908) in una serie di interessanti lavori

dimostra come il tessuto connettivo abbia il suo punto di partenza in un *plasmodio*, il cui protoplasma comune rappresenta tante unità cellulari quanti sono i nuclei, e come in seguito il plasma perinucleare si trasformi in una sostanza granulosa *cromofila* che si combina attraverso tutta la massa con prolungamenti anastomotici, formando una rete, le cui maglie sono riempite dal rimanente del protoplasma, che per l'aspetto jalino chiama *jaloplasma*. Nella cartilagine dimostra la diretta trasformazione del protoplasma cellulare in sostanza fondamentale.

Falcone (1901) conferma in parte i primi reperti di Retterer sul plasmodio, non essendosi però persuaso che realmente il protoplasma comune rappresenti tante unità cellulari quanti sono i nuclei, ritiene che la sostanza jalina fondamentale (*jaloplasma* di Retterer) non sia una parte costitutiva integrante del corpo della cellula connettivale, ma bensì una sostanza intercellulare. Ammette tuttavia che la sostanza intercellulare sia un prodotto della cellula, dalla cellula stessa dipendente. Invero il concetto dell'A. non risulta molto chiaro.

Nel 1903 Studnicka paragonando lo sviluppo della cartilagine, del tessuto connettivo e del tessuto cordale, trovò fra di essi una perfetta analogia. Per ciò che riguarda il connettivo nota come anche per esso, come per la cartilagine, il punto di partenza sia un sincizio delle cellule mesenchimali. Qui però il sincizio è a rete, vi sono quindi delle maglie, ch'egli ritiene siano riempite da linfa intercellulare (*Interzellularflüssigkeit*) che fungerebbe da primitiva sostanza intercellulare.

Di grande interesse è l'opera di M. Heidenhain (1907). In base ai risultati degli studii recenti, che hanno dimostrato le proprietà vitali delle sostanze fondamentali, poichè è noto che la vita può derivare soltanto dalla vita, dichiara che la sostanza intercellulare vivente deve derivare direttamente dal corpo cellulare vivente, ed alla antica teoria cellulare sostituisce la sua nuova della *massa vivente* (*lebende Masse*). Tenta di dimostrare l'analogia tra la composizione chimica della sostanza fondamentale e quella del protoplasma cellulare; poi, passati in rassegna gli studii sull'origine delle

fibrille connettive, e dimostrate le proprietà vitali della sostanza fondamentale del connettivo, compresa quella di una certa attività (esempio le retrazioni cicatriziali) ed eccitabilità, viene alla conclusione che la sostanza fondamentale si debba considerare come un *metaplasma*, termine che fin dal 1902 egli aveva proposto. Questo termine secondo l'A. dovrebbe sostituire quello di *esoplasma*, perchè non implica il concetto di sincizio. Ecco in breve come l'A. definisce i protoplasmi ed i metaplasmi che, allo stato definitivo differiscono molto fra di loro. «I *protoplasmi* sono la sede delle forze attive, del calore e del movimento, il luogo di produzione di speciali sostanze utili all'economia, il luogo in cui le eccitazioni sono ricevute e trasmesse. Perciò nel protoplasma ha o può aver luogo uno scambio attivo di sostanze, e perciò la struttura molecolare dei protoplasmi è labile. I *metaplasmi* invece sono per natura più passivi, dovendo servire di impalcatura di sostegno devono opporre una resistenza meccanica passiva alle pressioni e trazioni. Non producono calore nè movimento e le azioni attive sono minori. Pare che manchi la facoltà di trasmettere gli eccitamenti, vi è però l'eccitabilità per stimoli adeguati (pressione, trazione). Per la limitata funzionalità lo scambio di sostanza è ridotto e quindi è stabile la composizione molecolare, il che è utile per la funzione di sostegno. L'assimilazione ha specialmente lo scopo dell'accrescimento e degli ulteriori differenziamenti. La dissimilazione è limitata perchè le sostanze assimilate non devono servire in quantità notevole come sorgente di energie attive (calore, movimento)». I metaplasmi in rapporto alle cellule incluse serebbero una speciale sostanza vivente, passata in altra via di sviluppo senza che sia per essa possibile di ritrasformarsi in protoplasma, dotata di una propria autonomia di vita, legata tuttavia all'ambiente, poichè anche la sostanza intercellulare fa parte di un tutto coordinato.

Studnicka in un recente lavoro (1907) in cui sostiene la maggiore opportunità della denominazione di *esoplasma* in confronto di quella di *metaplasma* riassume le sue vedute sul modo di formarsi delle sostanze fondamentali così: 1°) formazione di esoplasma; 2°) formazione delle fibrille, che si è

già iniziata nel citoplasma; 3^o) secrezioni da parte delle cellule (ad esempio acido condroitinsolforico nella cartilagine). Può darsi che anche l'esoplasma tardivamente possa produrre di queste speciali sostanze, come ne producono le cellule. Conferma pienamente l'opinione di Heidenhain che l'esoplasma e le sue formazioni vicine (fibrille) non si possono ritenere morte. Aggiunge anche che se la vitalità è minore che non quella del citoplasma, in guisa che si può ritenere che quest'ultimo solo possa riprodurre il corpo dell'animale, tuttavia gli accadde di osservare la secondaria formazione di una cellula intorno a un nucleo cellulare immerso in un protoplasma modificato. Attribuisce questo fatto alla presenza del centriolo, e invoca nuove ricerche in proposito, osservando come questo fenomeno s'avvicini a quello della produzione di cellule nel citoblastema (Schwann).

Ricorderò a questo proposito come io (1909) studiando lo sviluppo istogenetico del disco intervertebrale nel bue, abbia notato l'esistenza di due periodi differenti nella produzione delle fibrille collagene. Ora nel passaggio tra il primo ed il secondo periodo ho osservato uno stadio, in verità molto fugace, in cui precisamente soltanto dei nuclei sono immersi in un protoplasma modificato. Subito dopo intorno a questi nuclei si costituiscono delle cellule. Confermando l'osservazione di Studnicka questo reperto parrebbe contrastare con l'asserto di Heidenhain che ai metaplasmi non è più possibile di ritrasformarsi in protoplasmi.

Per quanto si riferisce alla dipendenza della sostanza fondamentale delle cellule secondo le mie ricerche mi pare che essa non si possa negare.

Di un certo interesse pel nostro argomento mi paiono ancora i lavori di Masur e di v. Szily.

Masur (1907) studiò l'organo dello smalto in embrioni di porco. E' notevole questo lavoro poichè in esso l'A. dimostra che il protoplasma delle cellule epiteliali ha la possibilità di differenziarsi morfologicamente nelle stesse formazioni in cui si trasforma il plasma delle cellule connettive, quando deve compiere un lavoro uguale o simile a quello del tessuto connettivo e di sostegno. Vide formarsi dapprima un sincizio

in cui le cellule sono unite per ponti e prolungamenti. Poi avvenire una differenziazione del protoplasma perinucleare in *endoplasma*, mentre il rimanente prende l'aspetto di un *esoplasma* trasformatosi in sostanza intercellulare.

v. Szily (1908), confermato da Held (1909), ammette che i tessuti di sostegno in generale si formino nel seguente modo: prima della comparsa delle cellule mesenchimali gli spazii e le fessure degli abbozzi embrionarii sono riempiti da un delicato sistema di fibrille che partono dalla parte basale delle cellule a disposizione nettamente epiteliale; più tardi sopravvengono le cellule mesenchimali, che si mettono in stretto rapporto con questo sistema di fibre e ne assumono la nutrizione, mentre le fibre stesse si staccano dalle loro cellule madri. Così si ha il connettivo embrionale, che consta di cellule mesenchimali immerse in una sostanza fondamentale fibrillare, di origine protoplasmatica, ma non dipendente dalle cellule mesenchimali.

e) *Nomenclatura delle parti costitutive
dei tessuti connettivi.*

Le nuove vedute sulla composizione delle sostanze fondamentali fecero sentire la necessità di denominazioni adeguate per indicare le parti costituenti di esse, e infatti furono meglio definiti i nomi vecchi e ne furono introdotti dei nuovi come quello di *eso- o ectoplasma* e per contrapposto ad esso *endoplasma* (Renaut, Hansen, Mall, Stunicka, Masur, ecc.), quello di *jalo plasma* (Retterer), quello di *metaplasma* (Heidenhain). Questo ingenerò naturalmente qualche confusione per cui non dobbiamo meravigliarci se siano stati pubblicati da autorevoli ricercatori dei lavori al solo scopo di determinare meglio le varie denominazioni.

Nel 1900 Waldeyer propose la sua nomenclatura, in vero assai semplice e chiara, secondo la quale si dà il nome generico di *tessuti a sostanza fondamentale* (*Grundsubstanzgewebe*) a tutti i tessuti di sostegno in generale. Questi tessuti constano di *cellule* (*Grundsubstanzzellen*) e di *sostanza intercellulare* (*Interzellulärsubstanz*). La sostanza intercellulare consta a sua volta di *sostanza fondamentale* (*Grundsubstanz*),

che può contenere in certi casi (cartilagine, osso, dentina) delle *fibrille mascherate* (*Grundfibrillen*), e di *fibrille non mascherate* (*Interzellularfasern*). Waldeyer vuole abolita la denominazione di *sostanza cementante* (*Kittsubstanz*) in quanto ritiene che questa altro non sia che la sostanza fondamentale stessa in cui giacciono le fibre. Anche per la sostanza cementante, che secondo la maggior parte degli AA. starebbe fra le cellule epiteliali, o tra le fibre muscolari cardiache, vuole abolito questo nome, poichè gli pare che non si tratti di vera sostanza cementante, ma di un liquido molto affine alla linfa.

Schaffer (1901) si può ritenere che accetti questa nomenclatura di Waldeyer, soltanto trova inesatta la parola *sostanza intercellulare* sostituita e quella di *sostanza fondamentale*, poichè in casi speciali (involucro della corda dorsale dei pesci inferiori, dentina) si può avere una sostanza fondamentale non interposta fra le cellule. Non rifiuta la parola *sostanza cementante*, intende però con essa le parti amorfe della sostanza fondamentale che collegano le parti formate (fibrille).

Anche v. Korff (1909) ritiene come Schaffer migliore la denominazione di *sostanza fondamentale*, che non quella di *sostanza intercellulare*, per le stesse ragioni. Trova anche che non è giusto far distinzioni tra le *fibrille mascherate* e quelle *non mascherate*; crede perciò opportuno di modificare la nomenclatura proposta da Waldeyer in questo senso: I *tessuti connettivi* (*Bindegewebe*) constano di *cellule* (*Grundsubstanz- o Bindegewebezellen*) e di *sostanza fondamentale* (*Grundsubstanz*), la quale a sua volta è costituita di *fibrille* (*Grund- o Bindegewebesfibrillen*) e di *sostanza interfibrillare* (*Interfibrillarsubstanz*). Quest'ultima è amorfa e funziona da sostanza cementante nei tessuti di sostegno.

Questa nomenclatura semplice e chiara mi pare che potrebbe essere universalmente accettata.

La parola *eso- o ectoplasma* non fu bene accolta da tutti gli Autori. Così Retterer riferendosi alle proprietà istochimiche usò invece di *endoplasma* la denominazione di *sostanza cromofila*, e invece di *ectoplasma* quella di *jalo plasma*. V. Ebner (1906) si dichiara contrario alla parola *esoplasma* 1°) perchè usata in senso vario da Mall, da Studnicka e da

Hansen, 2°) perchè gli pare inutile dal momento che oggi più nessuno ammette che la sostanza fondamentale derivi da un blastema indipendentemente dalle cellule, 3°) perchè non è esatta quando con essa si indichino le sostanze fondamentali prive di cellule, non potendosi tali sostanze fondamentali quivi considerare come la parte periferica di un individuo cellulare morfologicamente unico.

Heidenhain (1902-1907) rifiuta pure il termine *esoplasma* e sostituisce ad esso quello di *metaplasma*, di cui abbiamo vista la definizione. Studnicka però osserva che questa parola sarebbe pienamente accettabile se già Hanstein (1887) non l'avesse usata in altro senso ad indicare speciali prodotti del protoplasma (granuli, cristalli, grasso) nel senso di *deutoplasma* o *alloplasma*. Per questa ragione preferisce la denominazione di *esoplasma*, che introdotta da Haeckel per descrivere gli strati protoplasmatici esterni più o meno modificati dei protozoi, si può applicare nell'istologia dei metazoi nello stesso senso per indicare la parte periferica del protoplasma cellulare.

Pei casi in cui l'esoplasma forma delle reti intercellulari collegate, od è continuo fra le cellule, o sta alla superficie di esse, oppure è interposto fra i tessuti propone il nome di *sinesoplasma*. Nota come la parola *esoplasma* si possa ancora usare dopo che nell'esoplasma sono avvenute le differenzazioni.

3. Vedute moderne

sull'istogenesi delle fibre collagene ed elastiche (1891-1909).

a) Origine intracellulare.

α) *Origine da tutto il protoplasma cellulare.* Flemming nel 1901 rese note le sue ricerche condotte nel peritoneo di larve di salamandra. Durante la mitosi le cellule di queste larve presentano in modo molto evidente tutte le strutture protoplasmatiche. Così l'A. poté vedere tanto nell'interno del corpo cellulare, quanto alla periferia una grande quantità di fibrille, che egli ritiene connettive, evidentissime, dirette secondo la direzione dei raggi polari. Le note figure che accompagnano il lavoro di Flemming, riprodotte anche

nelle due riviste sul tessuto connettivo di Flemming stesso (1906) e di v. Korff (1909) e in *Plasma und Zelle* di Heidenhain (1907) sono invero molto persuasive.

Retterer nell'anno successivo (1892), in una rivista sul tessuto connettivo, conclude per la costante precedenza di uno stato cellulare rispetto allo stato fibrillare, e per la derivazione delle fibrille da elaborazione intracellulare.

Reinke (1894) confermò pienamente le osservazioni di Flemming, di più vide come le fibre possono anche venir formate dalla riunione di granuli. Analogamente alle fibre collagene sorgerebbero secondo l'A. anche le fibre elastiche, che fin dal loro inizio si distinguerebbero dalle collagene per una colorabilità un po' maggiore.

Spuler (1896), studiando nel cordone ombelicale, nel tessuto sottocutaneo, nell'amnios vide le fibrille, già formate nella parte periferica e specialmente nei prolungamenti delle cellule, trovarsi sovente in continuazione con una disposizione a rete del protoplasma cellulare. Ne dedusse che le fibre si formano nel protoplasma e si fanno successivamente libere.

Gardner (1897-1898) vide l'origine delle fibre elastiche nel protoplasma cellulare dalla riunione di piccoli granuli che si dispongono in fila. Le fibrille formate nelle varie cellule si riunirebbero seguendo i prolungamenti delle cellule anastomizzanti.

Nel 1899 Spuler, continuando i suoi studi sull'istogenesi del connettivo, trovò che nella cartilagine in larve di anfibi le fibre collagene si formano dapprima disordinatamente nelle cellule, poi la zona esterna delle cellule stesse si separa dal rimanente portando con sé le fibrille che sono ad essa abbarbicate. Intanto per opera delle cellule si produce una sostanza cementante, che reagisce intensamente ai coloranti del muco, e che maschera le fibrille.

Hansen (1899) nel suo notissimo studio sullo sviluppo delle fibre collagene ed elastiche del legamento intervertebrale di feti bovini e sullo sviluppo della cartilagine sebbene rilevi che relativamente presto la funzione di formare fibrille collagene viene completamente assunta dallo strato periferico della cellula (*ectoplasma*), nota tuttavia che per un certo

tempo *endo-* ed *ectoplasma* partecipano alla formazione delle fibrille. Ammette anche che tutta la cellula possa talvolta trasformarsi in fibrille, mentre il nucleo cade in cromatolisi e va distrutto. Anche per la cartilagine, tanto nel 1899 quanto in uno studio più completo del 1905, ammette che, fra gli altri modi di formazione di fibrille collagene, ve ne sia uno intracellulare, che si svolgerebbe in modo molto strettamente paragonabile a una vera secrezione: trova infatti le fibrille in escavazioni caliciformi o in vacuoli della cellula.

Acquisto (1901) studiando lo sviluppo delle fibre elastiche su sezioni seriate di embrioni di pollo trovò che cellule specifiche secernono dei granuli a reazione elastica, oppure (cartilagini elastiche) la sostanza fondamentale, che si trasforma poi in sostanza elastica. Le cellule non si trasformano completamente; restano ridotte di volume e possono in condizioni patologiche riacquistare la proprietà di secernere sostanza elastica. Anastasi (1905) confermò il reperto dei granuli elastici.

Teuffel (1902), per le fibre elastiche del polmone di porco e di coniglio trovò che esse provengono dalla fusione di granuli d'elastina, prodottisi nel protoplasma delle cellule mesenchimali. Teoricamente ammette anche la possibilità dell'origine extracellulare.

Wolfrum (1903) prendendo in esame lo sviluppo della cornea nella pecora trovò nel protoplasma delle cellule destinate a diventare cellule proprie una struttura fibrillare che giunge fin quasi al nucleo. Essendo già le cellule riunite da prolungamenti, le fibre connettive sorgono subito assai lunghe. Accollandosi poi nel senso della lunghezza, dopo essersi rese indipendenti dalla cellula, formano le lamine.

Studnicka nel 1903 conferma che le fibre connettive nel tessuto connettivo propriamente detto, e nella precartilagine e quelle elastiche nei legamenti elastici (legamento dorsale superiore dell'anguilla) dapprima sorgono in tutto il protoplasma, anche assai vicino al nucleo, e sono fibrille protoplasmatiche.

Essendo le cellule riunite per mezzo dei loro prolungamenti, quasi sempre parecchie cellule lavorano alla costituzione di una sola fibra.

Un'origine intracellulare delle fibre elastiche videro nelle rigenerazioni cicatriziali Minervini (1904) e Lioni (1905).

Maximow (1906) considera certe cellule (fibroblasti) come generatrici delle fibrille. Così pure Wera Dantschakoff (1908).

Spalteholz (1906) trovando tanto le fibre connettive dei tendini, quanto quelle elastiche del legamento della nuca immerse nel protoplasma cellulare le considera come parti costitutive delle cellule.

Masur (1907) nel suo lavoro sull'organo dello smalto, in cui dimostra che cellule epiteliali acquistano l'aspetto di cellule connettive, ammette che le fibre connettive siano dapprima fibre protoplasmatiche e sorgano specialmente in prolungamenti cellulari, secondo quanto fu visto da Fleming, Spuler e Studnicka.

Meves (1907) nei suoi studi sui mitocondri conclude per l'identità delle fibre precollagene coi condriociti (mitocondri a bastoncino) e dichiara in base a ciò che l'origine cellulare delle fibre connettive non può essere posta in dubbio.

Jores (1907) conferma la produzione di sostanza elastica nel corpo cellulare in forma di granuli. I granuli poi, nei fini prolungamenti protoplasmatici delle cellule mesenchimali si raccolgono in lamine e in nastri omogenei.

Livini (1907) nel connettivo lasso di embrioni di piccione e di pollo vide speciali cellule allungate trasformarsi ciascuna in una fibra elastica mentre il nucleo perde la sua colorabilità, si riduce poi scompare.

Petersen (1908) nel connettivo dei villi intestinali dei selaci trovò i fibroblasti di Maximow.

In principio di quest'anno (1909) accadde anche a me di osservare un'origine cellulare delle fibre connettive nel disco intervertebrale di bue, solo però nei momenti di più intensa produzione e contemporaneamente all'origine extracellulare.

Korff (1909) in una comunicazione alla *Physiologisches Verein in Kiel*, che riassume come un'aggiunta nella sua rivista in *Ergebnisse der Anat. und. Entw.*, dice di aver trovato nelle cellule connettive del cordone ombelicale di uomo e di vitello e in quelle poste fra le trabecole ossee delle bozze frontali dei granuli, che si colorano con la colo-

razione di B e n d a pei mitocondrii. Questi granuli sono quasi addossati al nucleo, tendono a disporsi nel senso della maggior lunghezza della cellula e verso la periferia della cellula passano nelle fibre primarie. Così alla periferia della cellula si vedono delle fibre che si colorano ancora come i mitocondrii, mentre quelle fuori della cellula, già collagene, non si colorano più così, essendosi fatte acidofile da basofile che erano. Ciò prova, dice l'A., che i mitocondrii hanno grande importanza nella formazione delle fibre connettive, tanto più che durante la produzione delle fibrille connettive i mitocondrii aumentano molto nelle cellule. Nota come questi reperti confermino pienamente l'opinione di M e v e s.

β) *Origine dai prolungamenti cellulari.* Specialmente per le fibre elastiche, ma però anche per le connettive da alcuni AA., fu sostenuto che tali fibre sono una continuazione diretta dei prolungamenti cellulari.

S p u l e r (1895-96-97) dimostrò che le fibre elastiche sotto forma di elastoide, colorabile coll'orceina meno delle fibre elastiche mature, ma più delle fibre collagene, continuano direttamente i prolungamenti di cellule fusiformi, cui dà il nome di *elastoblasti*. Oltre questi elastoblasti trovò nella cartilagine aritenoide altre cellule con prolungamenti finissimi e disposti a rete molto intricata. La sostanza elastica che in questa cartilagine pare originarsi in discontinuità con le cellule, trova invece in questa rete di prolungamenti cellulari il suo luogo di formazione: avrebbe così anch'essa un'origine schiettamente cellulare. Formatesi le fibre elastiche dagli elastoblasti, il corpo cellulare e il nucleo degenerano, cosicchè la cellula si distrugge.

Z a c h a r i a d è s (1898), studiando specialmente per dilacerazione il connettivo situato dietro il tendine d'Achille, e il tessuto mucoso dell'aponeurosi del ginocchio nella rana, stabilì che gran parte delle fibre connettive provengono dai prolungamenti cellulari, di cui alcuni danno rami che si staccano ad angolo retto, il che spiegherebbe la disposizione incrociata delle fibre in certi tessuti connettivi. Altre fibre proverrebbero da creste che si formano sulla superficie della cellula e poi si staccano.

Hansen (1899) vide le fibre elastiche originarsi anche direttamente dai prolungamenti cellulari, oltre che da granuli sorti alla periferia della cellula o al di fuori di essa.

Pes (1899-905-06-08) in una serie di lavori potè osservare nella corioide, nella cornea e nella sclerotica dei prolungamenti cellulari che a un dato punto del loro percorso si trasformano in una fibra o in un ciuffo di fibre, di cui alcune possono assumere proprietà chimiche analoghe a quelle delle fibre elastiche.

Anche De Lieto-Vollaro (1907) ritiene che nella cornea le fibre elastiche provengano da prolungamenti delle cellule fisse. Come forma speciale descrive per ogni cellula un *prolungamento a fittone*, caratterizzato da varicosità, che nei preparati per dilacerazione può trovarsi isolato, egli interpreta i *prolungamenti a fittone* come « vie di rifornimento della sostanza elastica ».

Retterer nel 1905, mentre ammetteva che le fibre collagene fossero elaborate nel *jaloplasma*, riteneva che quelle elastiche fossero elaborate nella rete cromofila, cioè nei prolungamenti anastomizzati del protoplasma perinucleare del plasmodio differenziato.

L'origine dei prolungamenti delle fibre elastiche fu ancora osservata da Motokichi Nakai (1905) e da Stoss (1906).

Quest'ultimo nell'aritenoidoide di cavalli e vitelli giovanissimi vide nella zona di confine tra le parti a cartilagine ialina e quelle a cartilagine elastica delle piccole cellule con prolungamenti simili a dendriti, poste fra le cellule cartilaginee capsule, in seno alla sostanza fondamentale. Questi prolungamenti formano un aggroviglio di delicate fibrille, che si colorano intensamente con l'orceina.

γ) *Origine dalla parte periferica della cellula.* Loisel (1897) nei legamenti elastici vide formarsi le fibre elastiche nelle cellule elastogene a spese dei prolungamenti e della parte periferica della cellula. In uno stadio successivo le fibrille si isolano e la cellula madre rimane avvolta da una rete fibrillare. I caratteri di vere fibre elastiche vengono acquistati poco a poco dopo l'isolamento delle cellule: molte però restano connettive. Granuli elastici possono pure formarsi da

pezzi di protoplasma staccatisi dalle cellule e passati nella sostanza fondamentale. Anche nelle cartilagini reticolari potè constatare dei fatti analoghi.

Ricordiamo come Zachariadès (1898) abbia visto delle fibre collagene originarsi da creste, che si distaccano dalla periferia della cellula, e come Hansen (1899) abbia visto fibre elastiche formarsi della fusione di granuli albuminoidi ed elastici sorti sulla superficie della cellula.

Nel trattato di Reinke pubblicato nel 1901 si vede come l'A. abbia modificato alquanto le sue prime vedute, e tenti di conciliare la teoria cellulare con quella extracellulare. Ammette che l'origine delle fibre collagene abbia luogo nella parte corticale della cellula in modo visibile, o anche invisibile come metastruttura allo stato molecolare, allo stesso modo che ciò si deve ammettere per il fuso e i raggi polari durante la mitosi, invisibili in certe cellule, visibilissimi in altre (cellule di salamandra in cui Flemming ha dimostrato l'origine delle fibre collagene). La zona corticale delle cellule, con le fibre (visibili o invisibili) abbozzate anche nella loro direzione, determinata dalle sollecitazioni meccaniche, viene respinta dalle cellule come un mantello. Ciò che delle cellule resta può conservarsi (cellule fisse del connettivo) o regredisce. Analogamente alle fibre collagene possono sorgere nella parte corticale delle cellule le fibre elastiche.

L'origine delle fibre elastiche nella parte periferica e nei prolungamenti delle cellule mesenchimali fu constatata anche da Hoefler (1902) in varii organi (vasi, amnios, *lig. nuchae* cartilagini elastiche).

Studnicka nota come le fibrille dapprima formatesi in tutto il protoplasma delle cellule mesenchimali si raccolgano poi e sorgano solo nella parte periferica; solo relativamente tardi distingue nettamente un *endoplasma* e un *ectoplasma*.

Molto noti sono i reperti di Golowinski (1907). Nel cordone ombelicale trovò che le fibre mature sono tra le cellule, oppure formano a queste un mantello. Durante lo sviluppo oltre alle fibre mature se ne trovano di quelle che si colorano diversamente ed hanno l'aspetto di quelle descritte da Flemming, non occupano però la posizione loro asse-

gnata da questo A., ma sono pericellulari. Esse giacciono in uno strato di protoplasma evidentemente differenziato e reagiscono anche in modo diverso da quello delle fibre collagene mature alla cottura e alla digestione, rappresentando secondo l'A., che le chiama *precollagene*, un intermediario tra il protoplasma e le fibre collagene. Oltre le fibre vide anche dei granuli che tendono a disporsi in fila, e riunirsi in fibre.

Szily (1908), che già abbiamo ricordato (capitolo 2°: d.) pel suo modo di considerare la prima formazione del connettivo embrionale, sostiene che le fibre si formano nella parte periferica delle cellule mesenchimali.

δ) *Origine dal protoplasma e dal nucleo*. La partecipazione del nucleo alla produzione di fibre anche in questi ultimi anni fu ammessa soltanto per le fibre elastiche. Loisel (1897) oltre alle cellule elastogene, producenti fibre elastiche alla loro periferia (vedi γ) trovò nei legamenti elastici degli elastoblasti, che si distinguono per la loro forma fusata e che avrebbero la proprietà di trasformarsi interamente in fibre elastiche: l'A. però non dà per certo questo fatto. Agli elastoblasti di Loisel accenna pure Lenzi (1898). Più precisa è l'affermazione di Retterer (1907) secondo cui le fibrille elastiche sarebbero prodotte prima dalla parte periferica del protoplasma cellulare, che acquista l'aspetto di un reticolo ematosilino-filo dapprima, poi elastico. Più tardi però anche il nucleo subirebbe un'analoga differenziazione in reticolo prima cromofilo e poi elastico. Ciò potè vedere nella cute, nel legamento della nuca e nell'aorta, ove oltre alle fibre si formano anche delle lamine elastiche.

La completa trasformazione del protoplasma e nucleo di speciali cellule fusiformi, con lunghi prolungamenti, in una fibra elastica fu vista da De Kervily (1908) nella cartilagine dei bronchi (feti umani), ove anche il protoplasma di alcune cellule cartilaginee produrrebbe fibre elastiche.

ε) *Origine dal solo nucleo*. Non mi risulta che questa opinione, che ebbe già scarsissimo seguito in passato ed esclusivamente per le fibre elastiche, abbia avuto delle conferme in tempi vicini a noi.

ζ) *Origine dall'esoplasma*. Raccoglierò in questo para-

grafo i cenni sui lavori in cui si ammette che l'origine delle fibrille avvenga in una parte periferica della cellula più o meno differenziata, o nella parte divenuta sostanza fondamentale di un primitivo sincizio. Citerò qui alcuni AA. che non solo non usarono la parola *ectoplasma*, ma neppure la ritennero opportuna: nei fatti però precorsero o confermarono i reperti di quelli che stabilirono o seguirono la teoria dell'*ectoplasma*.

Hansen nel 1899 definì come *ectoplasma* delle cellule connettive la parte periferica di esse, che assume la funzione di produrre fibre collagene. Anche nella cartilagine (1899-1905) trovò che il collagene sotto varii aspetti e per differenti processi si forma in seno alla sostanza fondamentale considerata come *ectoplasma* vivente.

Mall (1901-02) fa derivare le fibrille collagene da una diretta trasformazione, specialmente chimica, della rete fibrillare costituente la parte esoplasmatica differenziatasi nel sincizio, che costituisce il primo abozzo dei tessuti connettivi. Fatti analoghi si svolgerebbero per le fibre elastiche. Nella cartilagine aritenoide osservò che la sostanza elastica sorge sotto due aspetti diversi, di fibrille o di granuli che poi si dispongono in fila e si riuniscono a formare le fibre. Nell'aorta la formazione di fibre da fusione di granuli mancherebbe.

Rammentiamo che Studnicka (1903) considera come *ectoplasma* nel tessuto connettivo propriamente detto le parti periferiche della rete protoplasmatica sinciziale, in cui si raccolgono le fibrille formatesi in tutto il protoplasma.

Laguerre (1903-04) non usa la parola *ectoplasma*, descrive però una trasformazione chimica periferica del protoplasma cellulare, che dà luogo ad una sostanza precollagena amorfa, la quale successivamente diviene fibrillare, forse per azione delle sollecitazioni meccaniche. Potè compiere queste osservazioni studiando lo sviluppo della capsula della milza nei Selaci.

Retterer (1900-1905) in varii tessuti ed a più riprese ebbe campo di dimostrare che le fibrille connettive si elaborano nel *jaloplasma* per addensamento e differenziazione di esso. Ora il *jaloplasma* di Retterer corrisponde perfettamente

all'*esoplasma* di Mall. Anche delle fibrille elastiche potrebbero sorgere in questo modo (disco intervertebrale).

Di Golowinski (1907) già abbiamo accennato come rilevi la formazione dei granuli e delle sue fibre precollagene in una parte periferica della cellula evidentemente differenziata.

Nel 1908 Petersen dichiara di aver trovato nello strato fibroso dell'intestino dei Selaci la formazione delle fibrille secondo il processo descritto da La g u e s s e, cioè nel precollagene amorfo, derivato, alla periferia della cellula, da trasformazione del citoplasma.

b) *Origine intercellulare.*

La teoria, secondo cui le fibrille derivano dall'*esoplasma*, stabilisce un ponte di passaggio fra l'origine intracellulare e l'origine intercellulare, per cui potremmo anche prenderla in considerazione in questo capitolo. Ci pare tuttavia più opportuno limitarci qui a ricordare quei lavori in cui le fibre sono considerate come prodottesi in una sostanza fondamentale, cui non si attribuisce il valore di un vero ectoplasma. Troveremo cioè quivi le opinioni di quegli AA., che ancora in questi ultimi anni si attennero, per ciò che riguarda il valore della primitiva sostanza fondamentale, alla teoria della secrezione, o quanto meno non si spiegarono chiaramente per la origine diretta della sostanza fondamentale delle cellule.

Fra i più strenui difensori dell'origine intercellulare delle fibre connettive è Merkel. Già nel 1895, in base ai suoi studii sul funicolo ombelicale, egli sostenne che le fibre si formano in seno alla stessa sostanza gelatinosa nella quale si trovano immerse. E' solo aumentando di numero, che le fibre si addossano alle cellule, ma una nuova produzione (per una specie di secrezione) di sostanza gelatinosa le allontana. Successivamente nella sostanza gelatinosa neoprodotta si formano nuove fibre. L'A. tornò quest'anno (1909) sull'argomento, rendendo noti i risultati ottenuti studiando un materiale molto vario e copioso. Oltre vari organi, fra quelli di cui maggiormente si occuparono gli altri AA., per controllo, l'A. si fermò specialmente sulle così dette *membranae terminantes*, cioè su quegli strati che limitano il tessuto connettivo

verso gli altri tessuti (epiteliale, muscolare, nervoso). Tanto negli anfibi quanto nei mammiferi queste membrane sono date secondo l'A. dalla sostanza gelatinosa secreta dalle cellule mesenchimali, e sono affatto indipendenti dalle cellule, sebbene più tardi possano giungere in esse dei prolungamenti cellulari. La sostanza gelatinosa forma uno strato di natura collagena che può essere amorfo, non di rado però acquista una struttura striata o fibrillare. Anche la natura collagena può modificarsi e la membrana diventare elastica. Nei casi in cui la struttura è fibrillare, le cellule non partecipano affatto alla formazione delle fibrille. Egualmente non vi partecipano per le fibre che sorgono nell'interno del tessuto connettivo, fra le cellule. Le fibre esordiscono nella sostanza gelatinosa come una *rete indifferente*, molto delicata, che in seguito, per strappamento delle fibrille della rete meno sollecitate dalle azioni meccaniche, si trasforma in fibre lisce, non ramificate. Dirò subito a questo riguardo come, poco prima che il lavoro di Merkel fosse pubblicato, io pure avevo rilevato che, nel primo periodo di formazione delle fibre collagene nel disco intervertebrale, queste sorgono sotto forma di una trama di finissime fibrille, che solo più tardi acquistano un'orientazione per le sollecitazioni meccaniche. Allora avevo anche paragonato questo mio reperto a quello assai noto della *tramula* di Renaut, del quale si dirà fra poco, notando come la sola divergenza stesse nel modo di considerare la sostanza fondamentale, che per me deriva dalla cellula. Tornando a Merkel, secondo questo A. la formazione delle fibrille può avvenire o direttamente nella sostanza gelatinosa, oppure in lamine che prima si formano dalla sostanza gelatinosa. Lo stadio di *rete indifferente* manca secondo l'A. laddove sul tessuto agisce fin da principio una determinata tensione (tendini). Forse per questa ragione manca anche, per quanto mi risultò dalle mie osservazioni, nel secondo periodo di formazione delle fibre nel disco intervertebrale. Al loro primo apparire secondo Merkel le fibrille non sarebbero ancora collagene, e neppure sempre lisce, ma sovente granulose e varicose. Quanto alle fibre elastiche esse si originerebbero in modo affatto identico, dipendendo la natura chimica specialmente dalle condizioni locali speciali,

che si manifestano solo quando lo sviluppo è compiuto o più o meno avanzato.

Schaffer (1896-1901) nel caso speciale del pericondrio, destinato a servire per l'accrescimento per apposizione della cartilagine, ammette che le fibrille collagene si formino in una sostanza amorfa prima secreta dalle cellule.

Hansen (1899) vide formarsi delle fibre elastiche nel disco intervertebrale da granuli sviluppatasi nella sostanza fondamentale senza rapporto con le cellule. Già nel 1896 Meissner aveva descritta un'origine extracellulare delle fibre elastiche.

Conosciutissimi sono i lavori di v. Ebner (1897-1906). Nell'astuccio della corda dei pesci inferiori e nel dente egli vide la formazione di fibrille indipendentemente dalle cellule, per l'influenza diretta delle sollecitazioni meccaniche. Per dimostrare la possibilità di questo suo asserto l'A. si riferisce ad esperienze in cui si ottiene la fibrillazione di sostanze morte (certe sostanze colloidee come l'albumina, la mucina, ecc.) adoperando l'azione meccanica di forze chimico-fisiche, come ad esempio l'azione disidratante dell'alcool assoluto.

Renaut (1903-04) dimostra quanto già aveva reso noto nel suo trattato (1893), che cioè le fibre si originano tra le cellule senza rapporto con esse, come una *tramula* delicatissima, di fibrille che si associano in fasci, si dissociano e si riassociano prima di costituire i fasci definitivi. Accenna a un'analogo modo di origine per le fibre elastiche.

Geipel (1902-1906) sostiene l'origine intercellulare delle fibre elastiche nei tumori, studiando invece lo sviluppo dei grossi vasi in embrioni di uomo, di pollo e di porco trovò le prime fibre elastiche così addossate alle cellule che non riuscì a decidere se fossero sorte dentro o fuori delle cellule stesse.

Henneguy (1907) anche nell'astuccio della corda, come v. Ebner, trovò che la sostanza fondamentale è la matrice delle fibre collagene ed elastiche. Prima si formano fibre elastiche, poi fibre collagene, poi di nuovo fibre elastiche. Balabio (1908) nel tessuto reticolare delle linfoghiandole non trovò rapporto tra le fibrille connettive in via di sviluppo e le cellule.

4. Accrescimento

delle fibre elastiche e collagene formate.

Oggi si può dire che tutti gli AA. concordano nel ritenere che una volta formatesi sia dentro che fuori della cellula, e venute a far parte della sostanza intercellulare, le fibre collagene e quelle elastiche manifestano la loro vitalità col fenomeno dell'accrescimento spontaneo, indipendente dalla cellula, quale fu dimostrato da Salvioli nel 1889.

Per le fibre connettive già Flemming aveva insistito nel 1891 su questo fatto sostenendo che, giunte al loro territorio di distribuzione, esse possono crescere per intussuscepsione, e Reinke nel 1894 confermò pienamente anche questa veduta di Flemming. Secondo Laguesse la dimostrazione più convincente di questo fatto fu data da Ebner (1897), il quale ammette pure che l'accrescimento si faccia per intussuscepsione. v. Ebner però non ammise la possibilità della moltiplicazione per divisione delle fibre stesse, attribuendo in ogni caso l'origine di nuove fibrille all'azione delle sollecitazioni meccaniche. Anche Grönroos (1903) trovò una dimostrazione della facoltà di nutrirsi e forse di crescere e di moltiplicarsi delle fibre indipendentemente dalle cellule nel fatto che nel grande epiploon di gatto adulto lunghe zone di tessuto connettivo si mostrano affatto prive di cellule.

Studnicka dichiara che le fibre collagene ed elastiche originantesi nel protoplasma si accrescono fuori ed indipendentemente da esso, come si accresce un cristallo immerso nella sua soluzione madre.

Notevoli in questo campo sono le vedute di Heidenhain (1907). Secondo tale A. le fibre collagene ed elastiche originatesi per metatesi del protoplasma, fattesi intercellulari crescono in lunghezza e grossezza e crescono anche in numero per *divisione longitudinale*. L'A. vede la dimostrazione di quest'ultimo fatto interessantissimo in ciò che nelle sezioni trasverse di fasci connettivi si osserva una speciale disposizione, che ricorda quella dei così detti *campi di Cohnheim* nei muscoli, disposizione che nei muscoli sarebbe appunto dovuta

alla assimilazione, all'accrescimento e alla divisione delle fibre muscolari.

M e r k e l (1909) ammette l'accrescimento delle fibre in grossezza ed in lunghezza. E siccome vede una contraddizione a tale accrescimento nel fatto che con la dilacerazione si possono ottenere delle fibrille finissime, ma tutte della stessa grandezza, cerca una spiegazione a tale contraddizione. La trova paragonando lo sviluppo delle fibre con quello delle *membranae terminantes*. Tanto le une quanto le altre non sono altro che tratti di sostanza collagena in sè amorfa, che può addensarsi per assimilazione della sostanza gelatinosa circostante, e accrescersi per un processo paragonabile a quello dei cristalli. I tratti amorfi si organizzano in seguito in modo che vi compaiono delle fibrille (per azione delle sollecitazioni meccaniche), fibrille che restano unite al rimanente della sostanza originaria, rappresentante una sostanza cementante nel senso di S c h a f f e r (vedi capitolo 2°: e) ancora solubile nei reagenti, che non intaccano più le fibrille, per cui è possibile la dilacerazione delle fibrille stesse. Da questo l'A. conclude che, per quanto ciò possa parere paradossale, la sostanza cementante deve ritenersi primitiva rispetto alle fibrille.

Per l'accrescimento delle fibre elastiche le opinioni dei vari AA. non sono molto diverse da quelle che abbiamo veduto per le fibre connettive.

Già nel 1863 R a b l - R ü c k h a r d ammetteva che tale accrescimento avvenga per trasformazione di una parte della sostanza fondamentale. Anche P a n s i n i (1887-1891) ammise che le fibre elastiche una volta formate crescano come tali, indipendentemente dalle cellule, e vide in ciò una prova della loro vitalità. G a r d n e r (1897-98) parla di accrescimento per apposizione e così anche H o e f e r (1902), che ammette sia apposizionale il primo processo di accrescimento: in seguito l'accrescimento può farsi per fusione di una fibra con altre delle stesse dimensioni, oppure con altre, piccole, sorte in prolungamenti cellulari addossati alla fibra che deve accrescersi.

Ad un simile accrescimento per apposizione di materiale cellulare accenna pure J o r e s (1907), il quale ammette che duri assai a lungo il rapporto tra fibre e cellule.

Heidenhain (1907) sostiene che anche per le fibre elastiche si abbia un aumento numerico per divisione longitudinale di alcune di esse: vede la prova del fatto in certe anastomosi, che egli interpreta come incomplete divisioni.

5. Rapporti genetici tra fibre collagene ed elastiche.

Nel corso della nostra trattazione abbiamo potuto osservare come da molti AA. non si faccia distinzione tra il modo di originarsi delle fibre connettive e quello di originarsi delle fibre elastiche; d'altra parte abbiamo visto come le varie vedute sull'origine dei due tipi di fibre si possano raggruppare in modo perfettamente identico. Basta ricordare solo che per l'origine delle fibre elastiche fu anche ammessa, in vero da pochi AA., una compartecipazione del nucleo, che non sarebbe stata osservata per l'origine delle fibre collagene.

Alcuni AA. ammettono che nello stesso tessuto le fibre collagene possano originarsi in un modo, le elastiche in un altro, oppure le une da certe cellule, le altre da altre cellule. Così Ordoñez (1866) riserva ai *fibroplasti* la facoltà di generare fibre connettive, alle così dette *cellule plasmatiche* quella di generare fibre elastiche. In tempi assai più vicini il Retterer (1905) fa nascere nel *jalo plasma* le fibre collagene, nella *rete cromofila* e poi anche nel nucleo le fibre elastiche. Spalteholz (1906) rimane incerto poichè osserva che, se da una parte la stessa cellula mostra la capacità di produrre le due specie di fibre, d'altra parte fibre collagene ed elastiche possono essere prodotte da cellule diverse, e le fibre di una specie immettersi nelle cellule destinate a formare fibre dell'altra specie.

Non mancano AA. che fanno derivare direttamente le fibre elastiche dalle collagene, così Passarge e Krösing (1894), secondo i quali le fibre collagene verrebbero impregnate di granuli di sostanza elastica, formati nella sostanza fondamentale; Loisel (1897), secondo cui la diretta trasformazione delle fibre collagene in elastiche avverrebbe per una asfissia relativa del tessuto, determinata da una diminuzione di circolazione sanguigna; Linser (1900) e Fuss (1906) che conferma l'opinione di Passarge e Krösing.

Reinke (1894), per quanto teoricamente gli paia inammissibile che la stessa cellula possa dar luogo alle due specie di fibre, tuttavia è indotto a ritenerlo dall'esame dei suoi preparati.

Hansen (1899-1905) vede le fibre elastiche formarsi nell'ectoplasma insieme a quelle collagene, le vede inoltre sorgere nel disco intervertebrale in seno alla sostanza fondamentale, ove ammette pure che si formino delle fibre collagene.

Pes (1905-1908) dimostra nella cornea e nella sclera la identità di origine dei due tipi di fibre, e Jores (1907) ritiene che tutti i fibroblasti possano produrre delle fibre elastiche, se in un certo periodo dello sviluppo si fanno sentire certe necessità.

Merkel (1909) anche su questo punto portò quest'anno delle dilucidazioni molto chiare. Come per la sostanza collagena ed elastica, così per le fibre, egli ritiene inesatto il voler fare una profonda distinzione sulla natura chimica, e dimostra con varii esempi che l'origine dei due generi di tessuti si corrisponde, e che manca una qualunque profonda distinzione tra collagene ed elastico, questi stati chimici non sarebbero che le due estremità di una catena. Osserva anche che sarebbe perciò bene di non dare troppa importanza all'espressione *collagene* e alla proprietà chimica su cui essa si basa della produzione di colla, che si ottiene con la cottura dei tessuti così denominati, dovendosi piuttosto tener presente l'aspetto morfologico. La condizione chimica dei varii tessuti connettivi, dice l'A., non ha la sua ragione che quando lo sviluppo è compiuto, o per lo meno alquanto avanzato.

6. Considerazioni critiche e conclusioni.

I più recenti lavori sull'origine delle fibre connettive che io conosca sono quelli di Merkel e di v. Korff, pubblicati nel corso di quest'anno. Ora mentre Merkel si schiera per l'origine estracellulare, Korff appoggia l'origine intracellulare, opinione del resto che dopo il lavoro notevolissimo di Golowinski fu accettata dalla maggior parte degli istologi. E tanto Korff, quanto Merkel non accettano la teoria dell'ectoplasma, avendo sempre ambedue riscontrato un limite

netto tra cellula e sostanza fondamentale, rifiutano così di aderire alla sola veduta che possa pienamente conciliare le due opinioni, che fin dai primordii dell'istologia, con diversa fortuna si contendono il campo. Pure a ciascuna di queste due opinioni sono, in ogni tempo, legati dei nomi così autorevoli che noi ci domandiamo se è possibile che AA. di tanto valore siano caduti in un errore abbastanza grossolano.

E vogliamo notare che questa divergenza di opinioni non si trova solo tra AA. che abbiano esaminato organi diversi, in cui il processo di formazione delle fibre potrebbe avvenire anche in modo diverso, ma ancora tra ricercatori che si servirono dello stesso materiale. Pochi esempi possono bastare. In tempi abbastanza vicini, Lwoff (1887) vede le fibrille tendinee formarsi nella parte periferica della cellula, Spalteholz (1906) le trova nell'interno della cellula, avvolte da un velo di protoplasma, e Merkel (1909) dimostra che si originano nella sostanza gelatinosa intercellulare affatto indipendentemente dalla cellula.

Non altrimenti avviene per le fibre connettive del cordone ombelicale; Flemming, Spuler, v. Korff le fanno nascere in tutto il protoplasma cellulare, Golowinski solo nella parte periferica di esso, Merkel fuori della cellula. Pel legamento della nuca si vedono le stesse divergenze, e così per molti altri organi.

A me pare che la causa vera di questo fatto sia quella già segnalata da Loisel (1897), che cioè le divergenze dipendono dal fatto che la maggior parte degli AA. hanno rilevati esattamente i fatti, ma non hanno cercato sufficientemente di seguire con ordine lo sviluppo embriologico: i più si sono fermati all'osservazione di uno o di pochi stadii.

Inoltre mi pare che in questi studi abbiano portato grave pregiudizio due tendenze: 1°) quella dei singoli autori di generalizzare i loro reperti, 2°) quella di voler a priori escludere che in natura possano esistere modalità diverse nello stesso fenomeno della produzione delle fibre collagene ed elastiche. Quanto alla prima di queste tendenze dobbiamo a onor del vero ricordare come Merkel (1895), Loisel (1897) e Laguesse (1903-04) abbiano avuto cura d'avvertire che non bi-

sogna dare valore generale a reperti speciali: ebbero però pochi imitatori. Quanto alla seconda se da una parte, come abbiamo visto, Heller ammette senz'altro per le fibre elastiche l'origine intracellulare, anzi nucleare in qualche organo (legamento della nuca, cartilagine aritenoide) e l'origine intercellulare in altri (cartilagini auricolari), se Romiti nel suo trattato di Anatomia umana dichiara che i due modi di origine delle fibre connettive si possono agevolmente seguire, abbiamo visto d'altra parte vari AA. cercar di dimostrare con la teoria cellulare l'origine delle fibre nella sostanza intercellulare (prescindendo dalla teoria dell'esoplasma). Così Spuler e Stoss nella cartilagine aritenoide ritengono che una rete di prolungamenti protoplasmatici dia origine alle fibre che paiono nascere indipendentemente dalle cellule, come Gerlach (1878) e Loisel attribuiscono la funzione di produrre granuli elastici nella sostanza fondamentale a pezzi di protoplasma staccatisi dalla cellula. Ed Ebner (1906) dichiara senz'altro che gli ripugna di ammettere due modi di formazione diversi per le fibre.

Una prova della tendenza a generalizzare i proprii reperti è data dalle critiche che spesso i singoli AA. si sono rivolti l'un l'altro. Merkel ad esempio nel suo primo lavoro (1895) ritiene che i liquidi fissatori di Flemming e di Hermann, cioè i più usati, possano provocare delle alterazioni, e preferisce altri fissatori, per esempio il liquido osmiocromico di Ramon y Cajal pel metodo di Golgi rapido, ed il liquido di Müller; Flemming a sua volta fa l'identica obiezione a Rollet ed a Ranvier che usarono altri fissatori (bicarbonato potassico, soluzioni jodiche). v. Ebner (1906), come Merkel, ritiene i reperti di Flemming dovuti ad errori di tecnica, dipendenti dalla fissazione, dalla colorazione e dalla scelta del materiale. Ora, per quanto senza dubbio i maneggi che si praticano sui tessuti possano avere influenza più o meno grande sui reperti, tuttavia il solo fatto che gli stessi appunti sono fatti da istologi di altissimo valore per sostenere opinioni affatto diverse, diminuisce molto l'importanza e il potere persuasivo degli appunti stessi.

Così non mi pare che abbia tanto valore, quanto parrebbe

averne a tutta prima l'obiezione, per sè importantissima, che v. K o r f f fa a v. E b n e r, il quale crede di trovare nella dentina un esempio inconfutabile dell'origine delle fibre indipendente dalle cellule. K o r f f trovò che le fibrille esistono già quando E b n e r vede soltanto una sostanza amorfa priva di cellule, e dimostra che sono fibrille dei tessuti connettivi circostanti (quivi della polpa del dente), come avviene sempre secondo l'A. per le fibrille dell'osso e della dentina (*). Può darsi che nel caso speciale K o r f f abbia ragione, tanto più che i suoi reperti furono confermati da S t u d n i c k a, ma è veramente strano che egli, fermandosi tanto sulle ricerche di E b n e r sulla dentina, non consideri le altre pur così note, e che del resto cita, sull'astuccio della corda nei pesci inferiori.

Hanno maggior valore le critiche che riguardano la scelta del materiale, specialmente in rapporto al grado di sviluppo degli animali studiati. F l e m m i n g fa un appunto di questo genere a M e r k e l (1895), dicendo che gli stadii da lui considerati sono troppo tardivi, e M e r k e l (1909) rivolge l'identico appunto a L w o f f. Questo dovrebbe far sentire la necessità di condurre questi studii in modo sistematico, cosa che fino ad ora non fu molto curata; infatti le stesse interessanti e notissime ricerche di H a n s e n sul disco intervertebrale riguardano feti bovini di 40-70 cm. di lunghezza; a questa epoca la produzione di fibrille è in uno stadio avanzatissimo.

Ma l'osservazione di maggior peso che sia stata fatta contro l'origine intracellulare delle fibre collagene mi pare sia quella di M e r k e l (1909), che merita di essere brevemente considerata a parte. Egli non nega l'esattezza delle osservazioni di F l e m m i n g, di R e i n k e, di G o l o w i n s k i; soltanto ne modifica in modo suggestivo l'interpretazione, tanto più che presenta alcune figure in cui cellule ripiene delle formazioni descritte da tali AA. come primitive fibre connettive o fibre precollagene, sono immerse in una sostanza fondamentale,

(*) Mentre la presente rivista era in corso di stampa, v. E b n e r pubblicò una nota polemica nella quale si difende dalle critiche di K o r f f (*Anat. Anzeiger*. Bd. XXXIV, n. 13/14, 1909).

in cui lo stadio iniziale delle fibre collagene vere, caratterizzate da varicosità, è molto evidente. Chi osservi queste figure (specialmente la 32^a e la 33^a) non può assolutamente ritenere che le fibre extracellulari abbiano un qualunque rapporto con quelle endocellulari. Per queste ultime l'A. esprime l'opinione che siano identiche ai condrioconti di Meves. L'idea non è affatto nuova. Già Benda (1899) aveva paragonato i suoi mitocondrii ai granuli trovati nelle cellule connettive da Flemming e Reinke; già Studnicka (1903) aveva ritenute le prime fibrille connettive endocellulari come fibrille dapprima protoplasmatiche, omologhe di quelle degli epiteli e delle cellule del tessuto della corda. Meves poi aveva chiaramente identificati i granuli coi mitocondrii, e le fibre dei sostenitori dell'origine endocellulare (specialmente quelle di G o l o w i n s k i, che si formano dalla fusione di granuli) con ciò ch'egli chiama *condrioconti*, cioè mitocondrii a bastoncino. Recentissimamente v. K o r f f (1909) confermò pienamente l'opinione di Meves. Ma tutti questi AA. videro nell'identità delle presunte fibre collagene o precollagene coi condrioconti una prova dell'origine cellulare delle fibre collagene, tanto più, dice K o r f f, che il numero dei mitocondrii aumenta durante il periodo di produzione delle fibre collagene. M e r k e l solo trova a questo riguardo una considerazione che mi pare molto logica: se sono destinate a formare fibre collagene perchè, egli si domanda, queste formazioni esistono in cellule affatto inette a produrre fibre connettive come le epiteliali, le muscolari, le nervose (Meves) e mancano invece in alcune cellule schiettamente connettive, ad esempio in quelle del connettivo della testa e della coda della salamandra?

Un'altra considerazione io vorrei aggiungere, v. K o r f f fa notare come le fibrille collagene che stanno fuori della cellula non si colorano più col metodo di B e n d a pei mitocondrii, mentre si colorano ancora quelle poste alla periferia della cellula. Egli spiega il fatto dicendo che col perdere il rapporto con le cellule, queste fibre da basofile si fanno d'un tratto acidofile. G o l o w i n s k i disegna delle cellule isolate in cui i rapporti tra le fibre, che chiama precollagene, e quelle col.

lagene, estracellulari non sono visibili; ma nota come le reazioni istochimiche siano profondamente diverse. Ora certo non si può negare a priori che la spiegazione di K o r f f sia esatta; tuttavia il non trovare un graduale passaggio tra le proprietà delle fibre endocellulari e quelle delle extracellulari che ne sarebbero la derivazione diretta, lascia alquanto perplessi sulla reale esistenza di un rapporto di dipendenza fra di esse.

Io non oserei su queste sole basi delle figure di M e r k e l e delle due spiegazioni accennate, negare l'esistenza di detto rapporto, mi pare tuttavia che occorra ancora qualche studio, e soprattutto una conferma o una smentita di fatto alle osservazioni positive di M e r k e l, prima che si possa dire l'ultima parola in proposito.

Quand'anche però quest'ultima parola fosse detta in modo da negare che le fibrille di F l e m m i n g, R e i n k e, G o l o w i n s k i abbiano diretto rapporto con la genesi delle fibre collagene, resterebbero pur tuttavia altre osservazioni, che si sottraggono alla grave obiezione premessa. Tali sono ad esempio quelle di L w o f f, che vede la cellula sfibrillarsi, e specialmente quelle di H a n s e n, che per l'istogenesi delle fibre nel disco intervertebrale dà delle figure estremamente persuasive, e facili del resto ad ottenersi e verificarsi. Salvo l'accusa di poca chiarezza, contro i reperti di H a n s e n, nè M e r k e l nè v. K o r f f, che pur non si dimostra benigno, non portano nulla di positivo.

*
* *

Come conclusione potremmo dunque dire che non è affatto improbabile *possano esistere tanto un'origine intracellulare quanto un'origine intercellulare* delle fibre collagene ed elastiche. Per le fibre collagene a me (1909) pare di aver trovato la prova di questo asserto studiando sistematicamente l'istogenesi del disco intervertebrale del bue. Salvo i particolari, ho potuto dimostrare come quivi la formazione delle fibre si abbia dapprima soltanto nella sostanza fondamentale, la cui dipendenza dalla cellula io credo innegabile, poi si estenda anche nella cellula. Tuttavia non credo si debbano genera-

lizzare questi reperti, può darsi che in altri organi l'origine endocellulare prevalga su quella estracellulare, od esista da sola; oppure che avvenga il contrario. Anche nel disco intervertebrale stesso ho potuto vedere che manca la produzione di fibre da parte delle cellule in un primo periodo della produzione stessa, forse in rapporto alle minori esigenze meccaniche. Nuovi studii *sistematici* su questo e su altri organi potranno meglio dilucidare la questione. Intanto sta il fatto che i due modi di origine, intra- ed intercellulare delle fibre connettive si possono osservare non solo in uno stesso organo, ma perfino in uno stesso preparato.

Che se anche ciò non fosse, dovremmo però sempre ricordare che tra le due modalità *non si può più fare oggi una distinzione troppo profonda, pel modo con cui ora consideriamo le sostanze fondamentali.*

Non spenderò altre parole in proposito avendo già più volte ricordata la profonda influenza che, nella questione dell'istogenesi delle fibre collagene ed elastiche, hanno esercitato gli studii e le vedute nuove sulla sostanza fondamentale.

Dirò solo che oggi si manifestano tre correnti di idee che si avvicinano molto di più di quanto non paia a primo aspetto e che presto, forse, si incontreranno:

1° Una chiude senz'altro l'antica controversia *facendo della sostanza fondamentale primitiva una derivazione diretta della cellula*, per cui è quasi indifferente che le fibre sorgano nella cellula o nella sostanza fondamentale.

2° Un'altra attribuisce, è vero, *esclusivamente alla cellula la funzione di generare fibrille* collagene ed elastiche, *ma nega ogni importanza alla primitiva sostanza intercellulare*, che considera semplicemente come linfa, per cui la sostanza fondamentale acquisterà valore solo quando dalla cellula vi saranno passate le fibrille dotate di vitalità propria.

3° La terza *attribuisce la facoltà di formare fibrille ad una sostanza secreta dalla cellula come sostanza amorfa, ma dotata di proprietà vitali.*

Ora in fondo la 2^a e la 3^a veduta, che paiono le meno avvicinabili differiscono tra di loro solo in questo, che per i partigiani della 2^a la cellula produce la sostanza fonda-

mentale direttamente in forma fibrillare; per i seguaci della 3^a la cellula produce una sostanza amorfa che diviene successivamente fibrillare.

Il fatto che rende paragonabili il processo di formazione, quasi direi di secrezione, delle fibrille da parte delle cellule, con quello della secrezione della sostanza amorfa è che *esiste*, almeno così oggi si ammette da tutti, *una proprietà di capitale importanza comune alle fibre ed alla sostanza amorfa, quella di essere ambedue capaci di manifestazioni vitali.*

In definitiva si può dunque ritenere stabilito il *fatto fondamentale che le fibrille viventi dei tessuti connettivi traggono in ogni modo la loro origine dalla cellula vivente*, o direttamente, o più o meno indirettamente. Se esse sorgano in ogni caso immediatamente nella cellula, o, mediatamente, in una parte modificata di essa, o in una sostanza amorfa da essa secreta, è questione tuttora irrisolta.

Tuttavia tale questione di fronte al fatto fondamentale oggi acquisito alla scienza, ha tutt'al più il valore di un particolare interessante.

Torino, 28 aprile 1909.

BIBLIOGRAFIA.

1. Acquisto V., *Atti della R. accad. delle Scienze med.*, Palermo 1901.
2. Ageno L., *L'istogenesi e la metamorfosi delle fibre elastiche e la dottrina cellulare*. Genova 1884.
3. Anastasi, *Archivio di anat. pat. e scienze affini*. V. I. N. 1. 1905.
4. Balabio R., *Anat. Anzeiger*, Bd. XXXIV, 1908, pag. 135.
5. Baur A., *Die Entwickl. der Bindesubstanz. Inaug. - Dissert.*, Tübingen, 1858.
6. Bizzozzero G., *Dal Morgagni. - Le opere scientifiche*, V. I, 1866, pag. 77.
7. Id., *Dal Morgagni. - Le opere scientifiche*, V. I, 1871, pag. 253.
8. Boll F., *Arch. für mikr. anat. und entwickl.*, Bd. 80, 1872, pag. 28.
9. Bruni A. C., *Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, V. XLIV, 1909.
10. v. Brunn, *Arch. für anat. und phys.*, 1874.
11. Dantschakoff Wera, *Arch. f. mik. anat. und. entwickl.* Bd. 73, H. 1, 1908.
12. De Kervily M., *C. R. Soc. de Biol.* T. 64, n. 21, p. 1031, 1908.
13. De Lieto-Vollaro A., *Annali di oftal.* Anno 36, p. 713. 1907.
14. Deutschmann R., *Arch. für anat. und phys.* 1873.
15. Donders, *Zeitschr. für wissenschaft., Zool.*, Bd. III, 1851.
16. v. Ebner, *Ibid.*, Bd. 62, 1897, pag. 169.
17. Id., *Sitzungs-Ber. der K. Akad. der Wissensch. in Wien: Math. naturw. Kl.*, Bd. CXV, Abt. III, 1906, pag. 285.
18. Ercolani G. B., *Memoria dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna*, 1866.
19. Falcone C., *Monitore zoologico italiano*, V. XII, 1901, p. 154.
20. Flemming W., *Int. Beiträge zur wissenschaft. Medizin. - Festschr. für R. Virchow.*, 1891.
21. Id., *Discussione sulla comunicaz. di Merkel* (56), 1895.
22. Id., *Ergebnisse der anat. und entwickl.*, Bd. VII, pag. 263.
23. Id., O. Hertwig's, *Handbuch der vergl. und exper. Entwicklungslehre der Wirbeltiere*, Bd. III, T. 2, 1906, pag. 1.
24. Frey H., *Handbuch der Histologie und Histochemie des Menschen*, Leipzig, 1874.

25. Fuss S., *Virchow's archiv.*, Bd. 185, 1906.
26. Gardner M., *Biol. Centralblatt.*, Bd. XVII, n. 11, 1897.
27. Id., *Le physiologiste Russe*, 1898.
28. Geipel P., *Centralblatt. f. allg. Path. und path. Anat.* Bd. XVII, 1906.
29. Gerlach L., *Morph. Jahrbuch*, Bd. IV, Suppl., 1878.
30. Golowinski J., *Anat. Hefte* (Abt. I), H. 99 (Bd. 33, H. 1), 1907.
31. Grönroos H., *Ibid.*, H. 68 (Bd. 22 H. 1), 1903, pag. 137.
32. Hansen F. C. C., *Anat. Anzeiger*, Bd. XXVI, 1399, pag. 417.
33. Id., *Anat. Hefte* (Abth. I) H. 83 (Bd. 27, H. 3) 1905.
34. Hassall, *The microscopic Anatomy of human body*, 1849.
35. Heidenhain M., *Plasma und Zelle. Abt. I in Bardeleben's Handbuch der Anat. des Menschen*, 1907.
36. Held H., *Die Entwicklung des Nerwengewebes*. Leipzig 1909.
37. Heller J., *Dissert.*, Berlin (1887). *Monat. für prakt. Dermatol.*, Bd. 14, N. 6, pag. 217 1892.
38. Henle J., *Allgemeine Anatomie*, 1841.
39. Henneguy F., *C. R. Soc. de Biol.*, T. 63, N. 34, 1907.
40. Hertwig O., *Arch. für mikr. anat.*, Bd. 9, 1873.
41. Hoëfer E., *Ouderz phys. Lab. Utrech* (5) Deel. 4, 1902.
42. Jores L., *Ziegler's Beiträge*, Bd. 41, H. 1, 1907.
43. v. Kolliker A., *Verh. der phys. med. Gesellsch.*, Würzburg, Bd. 3, 1852.
44. Id., *Würz. naturw. Zeitschr.*, Bd. II, 1861.
45. Id., *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*, Bd. I (VI Aufl.), 1889.
46. Kollmann J., *Sitz.-Ber. d. K. bayer. Akad. der Wissensch., mat-naturw. Klasse*, H. 2, 1876, pag. 163.
47. v. Korff K., *Phys. Verein in Kiel. Sitz.*, 11 Januar 1909. *Münch. Mediz. Wochenschr.*, Jahrg. 56, N. 15, 1909, pag. 780.
48. Id., *Ergebnisse der anat. und entw.*, Bd. XVII, 1909, p. 247.
49. Kuskow N. S., *Arch. für mik. anat.*, Bd. 30, 1887.
50. Laguesse E., *Arch. d'anatomie microscopique*, T. VI, 1903-04, pag. 99.
51. Id., *C. R. de l'assoc. des anatomistes*, VI Sess., Toulouse, 1904.
52. Lenzi, *Monit. Zool. ital.* V. IX, p. 205, 1898.
53. Leydig F., *Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Tiere*. Frankfurt a M., 1857.
54. Linser, *Anat. Hefte* (Abth. I), H. 42|43 (Bd. 13, H. 2|3), 1900.
55. Lioni, *Riass. in Centralblatt für allgem. Path.* Bd. 16, 1905.
56. Livini, F., *Boll. Soc. med. di Parma*, Serie II, anno I, fasc. 5-6, p. 122, 1908.
57. Loisel E., *Journal de l'anat. et de phys.*, 29^{me} année, 1893, pag. 466.

58. Id., Ibid., 33^{ème} année, 1897, pag. 129.
59. Lukjanow S. M., *Arch. de Sc. Biol. St. Petersburg*, T. VI, N. 1, 1897,
60. Lwoff B., *Sitz.-Ber. d. K. Akad. des Wissensch. in Wien. Math-natur. Klasse*, Bd. 98, Abth. 3, 1889.
61. Mall F. P., *Abh. der math.-phys. Kl. d. Sächs. Gesellsch. d. W.*, Bd. 17, N. 4, 1891.
62. Id., *American journal of anatomy*, V. I, 1901-02.
63. Masur A., *Anat. Hefte* (Abt. I) H. 105 (Bd. 35, H. 1), 1907, pag. 263.
64. Maximow A., *Arch. für mikr. anat.*, Bd. 67, 1906.
65. Meissner P., *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1903, pag. 220.
66. Merkel Fr., *Verhand. d. Gesellsch. d. Naturforscher u. Aerzte*, Nürnberg, 1893.
67. Id., *Verhand. der anat. Gesellsch. Versamml. IX in Basel*, 1895.
68. Id., *Anat. Hefte* (Abt. I). H. 115 (Bd. 38, H. 2), 1909, pag. 321.
69. Meves Fr., *Anat. Anzeiger*, Bd. XXXI, 1907, pag. 399 e pag. 560.
70. Minervini R., *Virchow's Archiv*, Bd. 175, 1904.
71. Nakai, Motokichi, Ibid., Bd. 182, 1905.
72. Ognose G., *Arch. für anat. und phys.*, 1885.
73. Ordoñez E. C., *Journal de l'anat. et de la phys.* 3^{me} Année, 1866, pag. 471.
74. Pansini S., *Il Progresso medico*, Napoli, 1887.
75. Id., *Giornale dell'associaz. napolitana dei medici e naturalisti*, T. 2., pag. 37.
76. Passarge u. Krösing, *Monatsh. für prakt. Derm.*, Bd. 19, 1894.
77. Pes O., *Comunicaz. alla R. Accad. di Medicina di Torino*, 16 giugno 1899.
78. Id., *Studio sopra alcune particolarità di struttura della cornea umana*. Torino, 1905, R. Streglio editore.
79. Id., *Archiv. für augenheilkunde*, Bd. 40, H. 4, 1906, p. 293.
80. Id. *Comunicaz. XLIV al XIX Congresso dell'assoc. oftalmologica Italiana*, Parma, 1907.
81. Id., *Ricerche embriologiche e istologiche sulla fina anatomia della sclerotica*, Torino, 1908, Cecchini editore.
82. Petersen H., *Jenaische Zeitschr. für Naturwissensch.*, Bd. 43, N. F. 36, H. 3/4, 1908, pag. 619.
83. Rabl-Rückhard H., *Archiv. für anat. und physiol.*, 1863.
84. Ranvier L., *Traité tecn. d'Histologie*, 1875.
85. Reichert C., *Archiv für anat. und physiol.*, 1852.
86. Reinke F., *Arch. für mikr. anat.*, Bd. 43, 1894, p. 381.
87. Id., *Grundzüge der allgemeinen Anatomie*. Wiesbaden, 1901.

88. Renaut J., *C. R. Acad. des Sciences*, Paris, 1887.
89. Id. *Traité d'Histologie pratique*, T. I, Paris, 1893.
90. Id., *C. R. de l'Assoc. des Anatomistes*, 5^{me} Session, Liège, 1903.
91. Id., *Archives d'Anat. microscopique*, T. VI, 1903-04, pag. 1.
92. Retterer, *Journal de l'Anat. et de la Phys.*, 28^{me} Année, 1892.
93. Id., *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1899, pag. 471.
94. Id., *Journal de l'Anat. et de la Phys.*, 36^{me} Année, 1900, pag. 467.
95. Id., *C. R. de l'Assoc. des Anat.*, 4^{me} Session, Montpellier, 1902.
96. Id., *C. R. de la Soc. de Biol.*, T. I, 1905, pag. 240 e pag. 743.
97. Id., *Ibid.*, N. 2, 1907.
98. Id., *C. R. de l'Acad. des Sciences*, Paris, N. 1, 1908, pag. 32.
99. Id., *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1908 N. 1, p. 3 e N. 2, p. 32.
100. Robin C., Voci: Fibreux, lamineux, elastique ecc. in *Dictionnaire encyclopedique des sciences médicales*, Paris, 1878 en segg.
101. Rollet A., *Entwick. des Bindegewebes* in Stricker's *Handbuch der Lehre von den Geweben*, Leipzig, 1871.
102. Romiti G., *Trattato di Anatomia dell'Uomo*. Vallardi ed.
103. Röthig P., *Ergebnisse der Anat. und Entwickl.*, Bd. XVIII, 1907-1909, pag. 300.
104. Salvioli I., *Atti della Reale Accad. delle Scienze di Torino*, V. XXIV. 1888-89.
105. Schaffer J., *Verhandl. der phys. Klubs zu Wien*, 19. Mai. *Centralblatt für Physiol.* H. 7, 1896.
106. Id., *Zeitschr. für Wiss. Zoologie*, Bd. 61, 1896, pag. 601.
107. Id., *Archiv für mik. Anat. und Entw.*, Bd. 50, 1897, pag. 170.
108. Id., *Zeitschr. für Wiss. Zoologie*, Bd. 70, pag. 109.
109. Id., *Anat. Anzeiger*, Bd. XIX, 1901, pag. 95.
110. Schultze M., *Arch. für anat. und phys.*, 1861.
111. Schwalbe G., *Zeitschr. für Anat. und Entw.*, Ed. II, 1877
112. Schwann Th., *Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen*. Berlin, 1839.
113. Soudakewitsch, *Das elastische Gewebe* ecc. *Dissert.-Kiel.*, 1882.
114. Spalteholz W., *Verhand. der Anat. Gesellsch. Versamm.* XX in Rostock M. 1906, pag. 209.
115. Spuler A., *Sitz.-Ber. der phys. mediz. Sozietät Erlangen*, H. 25, 1895.
116. Id., *anat. Hefte* (Abt. I), H. 21 (Bd. 7, H. 1), 1896.
117. Id., *Verhand. der anat. Gesell. Versamm.* XX in Tübingen. 1899.
118. Stoss, *Discussione della comunicazione di Spalteholz* (101), 1906.

119. Studnicka, *Arch. für mikr. anat.*, Bd. 48, 1897, pag. 106.
 120. Id., *Ibid.*, Bd. 51, 1898, pag. 452.
 121. Id., *Anat. Anzeiger*, Bd. XXII, 1903, pag. 537.
 122. Id., *Anat. Hefte* (Abt. I), H. 67 (Bd. 21 H. 2), 1903, p. 279.
 123. Id., *Anat. Anzeiger*, Bd. XXIX, 1906, pag. 334.
 124. Id., *Sitz.-Ber. Kgl. Böhm. Ges. d. Wissensch.*, Prag. *Math.-naturw. Klasse*, 1907.
 125. v. Szily A., *Anat. Hefte* (Abt. I) H. 102 (Bd. 35 H. 3), 1908.
 126. Teuffel E., *Archiv. für anat. und entwick.*, 1902.
 127. Valentin G., *Handwörterbuch der Physiologie* von R. Wagner, 1841.
 128. Waldeyer W. *archiv. für mikr. anat.*, Bd. 75, H. 1, 1900, pag. 1.
 129. Weigert C., *Deutsch. med. Wochensch.*, N. 40, 1896.
 130. Weissmann A., *Zeitschr. für rationelle Medizin*, Bd. XI, R. III, 1861.
 131. Virchow R. *Verhand. Phys. med. Ges. Würzburg*, Bd. 2, 1852.
 132. Id., *Cellularpathologie*. 1871.
 133. Wittich, *Virchow's Archiv.*, Bd. 9, 1856.
 134. Wolfrum M., *Anat. Hefte* (Abt. I) H. 18 (Bd. 22, H. 1), 1903, pag. 58.
 135. Zachariades P. A., *C. R. de l'acad. des Sciences*, Paris, T. 126, 1898, pag. 489.
 136. Id., *C. R. de la Soc. de Biologie*. Paris, 1898, pag. 214.
- Vedansi anche le riviste di Barfurth. D. «Regeneration und nvolution» in *Ergebnissen der Anatomie und Entrocklung*.
-

CONDIZIONI DI ABBONAMENTO.

“**Ophthalmologica**,, si pubblica in sei fascicoli all'anno di circa 100 pagine ciascuno, corredati di tavole e di figure intercalate nel testo.

L'abbonamento annuo decorre dal 1° gennaio, ed il prezzo è fissato in L. 16 per l'Italia e L. 20 per l'Esterio.

Le associazioni si ricevono presso l'Editore **Carlo Clausen** (**Hans Rinck Succ.**) in **Torino**, Via Po, n. 11, e presso i principali Librai d'Italia e dell'Esterio.

Per quanto concerne l'Amministrazione, rivolgersi esclusivamente all'Editore stesso. Indirizzare invece lettere, manoscritti, libri, giornali e tutto ciò che rifletta la Direzione del giornale, all'Ufficio di Redazione in **Torino**, Via San Dalmazzo, 6.



CARLO CLAUSEN

HANS RINCK Succ.

LIBRAIO DELLE LL. MM. IL RE E LA REGINA
E DELLA R. ACCADEMIA DELLE SCIENZE DI TORINO

TORINO — Via Po, 11 — TORINO



LIBRI

di Scienza e Letteratura

nelle principali lingue europee ed orientali

SCIENZE NATURALI - FILOLOGIA - MEDICINA
TECNOLOGIA

GRAMMATICHE E DIZIONARI IN TUTTE LE LINGUE
GUIDE BAEDEKER - TAUCHNITZ EDITION

FOTOGRAFIE ED INCISIONI - BELLE ARTI



Associazioni a tutti i periodici italiani ed esteri



Si spediscono gratuitamente i seguenti Bollettini trimestrali:

- N. I. *Bollettino di Scienze mediche*
- » II. *Bollettino di Scienze tecniche*
- » III. *Bollettino di Novità letterarie*
- » IV. *Bollettino di Scienze naturali*

*e si assume impegno a richiesta, di tenere correntemente informati
i Clienti di tutte le pubblicazioni in qualunque lingua, che si ri-
feriscano ai loro studi speciali.*